

⑩ 日本国特許庁(JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報(A) 平2-3678

⑬ Int.Cl.⁸
 C 07 D 207/325

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)1月9日

6742-4C
 7431-4C
 6529-4C

C 07 D 285/12
 239/55

E
 ※

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全39頁)

⑮ 発明の名称 5-リボキシゲナーゼ抑制性4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)フェノール類

⑯ 特 願 平1-38486

⑰ 出 願 平1(1989)2月20日

優先権主張 ⑱ 1988年2月29日 ⑲ 米国(U S) ⑳ 161825

⑳ 発 明 者 ジャン・ビエール・フ ベルギー国ビー-2340-ビールセ・グイドゲゼレストラー
 ランス・バン・ワウエ ト 61

㉑ 出 願 人 ジャンセン・ファーマ ベルギー国ビー-2340-ビールセ・トウルンホウトセベー
 ジューチカ・ナームロ ク 30
 ーゼ・フエンノートシ
 ヤツブ

㉒ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉
 最終頁に続く

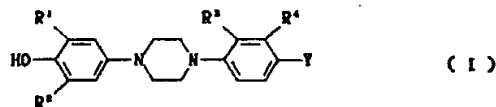
明 細 書

1 【発明の名称】

5-リボキシゲナーゼ抑制性4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)フェノール類

2 【特許請求の範囲】

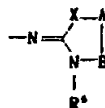
1. 薬学的に許容可能な塩体、および、活性成分としての有効量の式



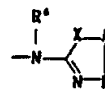
【式中、

R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキルまたはハロであり、
 R³およびR⁴はそれぞれ独立して、水素、ハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、
 Yは水素、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、C₁₋₆アルキル

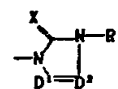
カルボニルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルホニル、または式



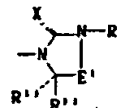
(a).



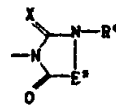
(b).



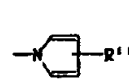
(c).



(d).



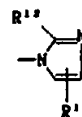
(e).



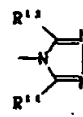
(f).



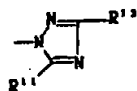
(g).



(h).



(i).



(j).



(k).

の複素環式基であり、

Xは酸素または硫黄であり、

R¹およびR²はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₆アルキニル、アリール、(アリール)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆シクロアルキル、(C₂₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、モノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆アルキルであり、ここで該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆シクロアルキル、(C₂₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、および(アリール)C₁₋₆アルキルは任意にC₁₋₆アルキルまたはC₂₋₆シクロアルキル部分の炭素原子上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、但し条件として、該炭素原子は該

D¹は-N=または-CH=であり、そして

D²は-N=、-CH=または

-CH-C(=O)-であり、

E¹は-CH₂-、-CH₂-CH₂-または

-C(=O)-であり、

E²は-C(R³)(R⁴)-または

-NR⁵-C(=O)-であり、ここで該基のカルボニルはNR⁵と結合しており、

R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素またはC₁₋₆アルキルであるか、或いはR³およびR⁴が一連になって任意に1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい2個のC₁₋₆アルカンジイル基を形成することでもでき、或いはR³およびR⁴が一連になって任意に1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい2個のC₁₋₆アルカンジイル基を形成することでもでき、そして2個の基であるD¹、D²およびE¹のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子はC₁₋₆アルキルにより置換されていてもよく、

R⁵またはR⁶基を有する窒素原子と隣接しておらず、さらにR⁵は水素であることもでき、Aは-C(R⁷)(R⁸)-でありそしてBは-CH₂-または-CH₂-CH₂-であるか、或いはAおよびBが一連になって式

-CH=CH-(l)または-CH=N-(m)の2個の基を形成し、ここで該基の炭素原子はXと結合しており、

R⁷およびR⁸は互いに独立して水素またはC₁₋₆アルキルであり、さらにR⁷はC₁₋₆アルキルオキシであることもでき、そして2個の基である-B-、-CH=CH-(l)および-CH=N-(m)のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子はC₁₋₆アルキルまたはアリールにより置換されていてもよく、そして2個の基-B-においては2個の対になっている水素原子は任意に1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルカンジイルにより置換されていてもよく、

各R¹¹は独立して、水素またはC₁₋₆アルキルであり、

R¹²は水素、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルキルチオであり、

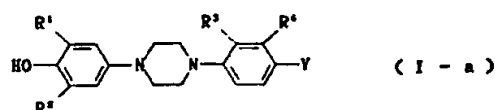
R¹³は水素またはC₁₋₆アルキルチオであり、そして

アリールは、任意にハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシ、またはモノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆アルキルから独立して選択された1~3個の基で置換されていてもよいフェニルである]

を有する化学化合物、その薬学的に許容可能な酸付加塩またはその立体化学的異性体形を含有してなる、5-リボキシゲナーゼ抑制性組成物。

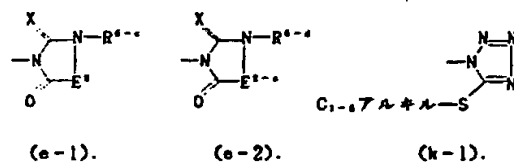
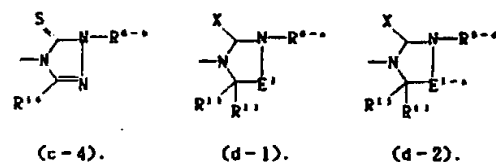
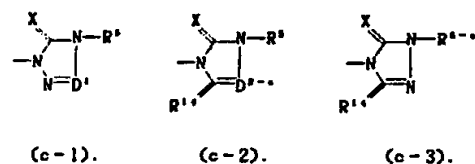
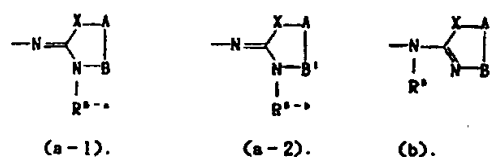
2. 活性成分を担体と密に混合することにより特徴づけられている、特許請求の範囲第1項に記載の薬学的組成物の製造方法。

3. 式



[式中、

Yおよび $R^1 \sim R^4$ は特許請求の範囲第1項で定義されている如くであり、そしてここで R^1 または R^2 の少なくとも1個は C_{1-6} アルキルまたはハロであり、および/または R^3 または R^4 の少なくとも1個はハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、および/またはYはモノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキル)カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、または式



の基であり、ここでX、 R^1 、 R^2 、A、B、 D^1 、 E^1 、 E^2 、 $R^{1'}$ およびアリールは式(1)のところで定義されている如くであり、そして

$R^{1'}$ はモノ-、ジ-もしくはトリハロ C_{1-6} アルキル； C_3 シクロアルキルまたは(C_3 シクロアルキル) C_{1-6} アルキルであり、両者は任意に C_{1-6} アルキルまたは C_3 シクロアルキル部分上でオキシまたはヒドロキシで置換されていてもよく、

$R^{1'}$ は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキルまたは(C_{1-6} シクロアルキル) C_{1-6} アルキルもしくは(アリール) C_{1-6} アルキルであり、これら全ては C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} シクロアルキル部分上でオキシまたはヒドロキシで置換されており、

B¹は $-CH_2-CH_2-$ であり、ここで1もしくは2個の水素原子は C_{1-6} アルキルもしくはアリールにより置換されていてもよく、または2個の対になっている水素原子は任意

に1もしくは2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルカンジール基により置換されていてもよく、

$D^{1'}$ は $=CH-$ または $=CH-C(=O)-$ であり、ここで水素原子は C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよく、

$R^{1'}$ は水素または C_{1-6} アルキルであり、 $R^{1'}$ は C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、アリール、 C_{1-6} シクロアルキル、(C_{1-6} シクロアルキル) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、モノ-、ジ-もしくはトリハロ C_{1-6} アルキル； C_3 シクロアルキルまたは(C_3 シクロアルキル) C_{1-6} アルキルであり、両者は C_{1-6} アルキルまたは C_3 シクロアルキル部分上でオキシまたはヒドロキシで置換されており、

$R^{1'}$ は C_{1-6} アルキル、(アリール) C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} シクロアルキル部分上でオキシもしくはヒドロキシで置換されている C_{1-6} アルキル、

C_{1-6} シクロアルキル、(C_{1-6} シクロアルキル) - C_{1-6} アルキルおよび(アリール)

C_{1-6} アルキルであり、

$R^{1'}$ はモノ-、ジ-もしくはトリハロ C_{1-6} アルキル; C_7 シクロアルキルまたは(C_7 シクロアルキル) C_{1-6} であり、両者は任意に C_{1-6} アルキルまたは C_7 シクロアルキル部分上でオキシまたはヒドロキシで置換されていてもよく、或いは $R^{1'}$ および R^2 は一緒になって任意に1もしくは2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい2個の C_{1-6} アルカンジイル基を形成することもでき、

$E^{1'}$ は $-CH_2-CH_2-$ であり、ここで1もしくは2個の水素原子は C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよく、

$R^{1'}$ は水素、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、アリール、 C_{1-6} シクロアルキル、(C_{1-6} シクロアルキル) - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、または任意に C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} シクロアル

キル部分上でオキシまたはヒドロキシで置換されていてもよ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、(C_{1-6} シクロアルキル) - C_{1-6} アルキルもしくは(アリール) C_{1-6} アルキルであり、そして

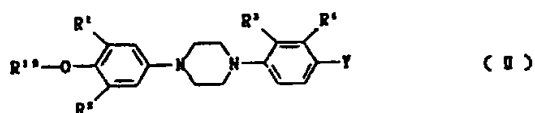
$E^{1'}$ は $-NR^{1'}-C(=O)-$ である]

を有する化学化合物、その薬学的に許容可能な酸付加塩、またはその立体化学的異性体形。

4,2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-2-オキシエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび2-[2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-

(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから選択される化学化合物。

5.a) 式

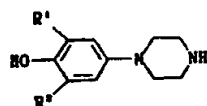


[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および Y は式(1-a)のところで定義されている如くであり、そして $R^{1'}$ は C_{1-6} アルキルである]

のアルコキシ誘導体を酸性媒体中でまたは強親核性物質を用いて脱アルキル化するか、或いは

b) 式

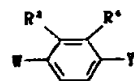


(III)

[式中、

R^1 および R^2 は式(1-a)のところで定義されている如くである]

のピペラジンを式



(IV)

[式中、

R^1 、 R^2 および Y は式(1-a)のところで定義されている如くであり、そして

W は脱離基である]

の置換されたベンゼンを用いて、高められた温度において溶液中でそして塩基の存在下で攪拌することにより、N-アリール化し、そして希望により、式(1-a)の化合物を公知の官能基転換方法に従いそれぞれ他のものに変え、そして

さらに 望により、式(1-a)の化合物を酸を用いる処理により治療的に活性のある有毒性の酸

付加基形に変えるか、または逆に酸塩をアルカリで遊離塩基に変え、および/または、その立体化学的異性体形を製造する。

ことにより特徴づけられている、特許請求の範囲第3項に記載の式(1-a)の化学化合物の製造方法。

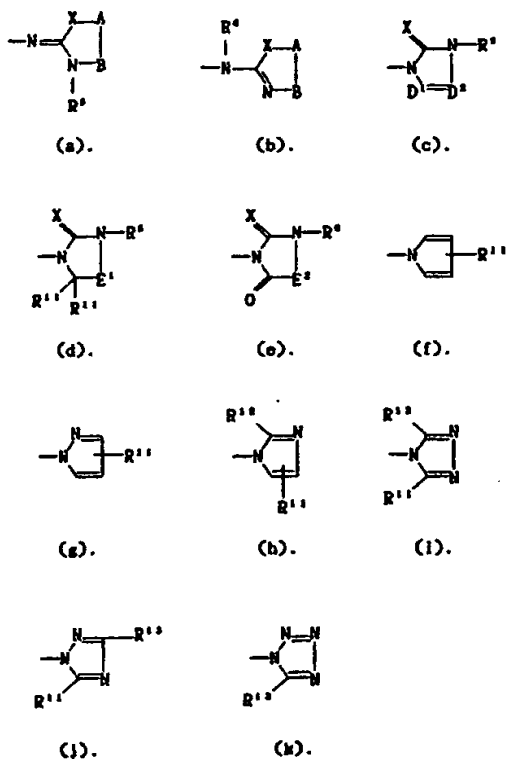
6. 5-リボキシゲナーゼ抑制有効量の特許請求の範囲第1項記載の式(1)の化合物を投与することにより、ロイコトリエン介在性疾病および障害に罹っている温血動物を治療する方法。

7. 薬物として使用するための、特許請求の範囲第1項に記載の式(1)の化学化合物。

3 [発明の詳細な説明]

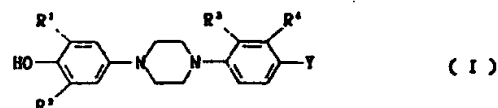
多くの4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)フェニル誘導体類が米国特許明細書4,267,179および4,619,931並びにヨーロッパ特許出願0,228,125から抗菌・カビ性および抗バクテリア性を有する化合物用の製造用の中間生成物として知られている。さらにN,N'-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン化合物は

ルホニル、または式



米国 特許明細書3,720,690からアレルギーおよび自己免疫疾病の治療で有用な化合物の製造用の中間生成物として知られている。

本発明は、式



[式中、

R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素、

C₁₋₆アルキルまたはハロであり、

R³およびR⁴はそれぞれ独立して、水素、ハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、

Yは水素、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₆アルキル)アミノス

の複素環式基であり、

Xは酸素または硫黄であり、

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆アルケニル、C₃₋₆アルキニル、アリール、(アリール)C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、(C₃₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、モノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆アルキルであり、ここで該C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、(C₃₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、および(アリール)C₁₋₆アルキルは任意にC₁₋₆アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキル部分の炭素原子上でオキシまたはヒドロキシで置換されていてもよく、但し条件として、該炭素原子は該R⁵またはR⁶基を有する炭素原子と隣接しておらず、さらにR⁵は水素であることもでき、Aは-C(R⁷)(R⁸)-でありそしてBは-CH₂-または-CH₂-CH₂-であるか、或いはAおよびBが一緒になって式

$-\text{CH}=\text{CH}-(1)$ または $-\text{CH}=\text{N}-(m)$ の2個の基を形成し、ここで該基の炭素原子はXと結合しており、

R' および R'' は互いに独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、さらに R' は C_{1-6} アルキルオキシであることもでき、そして2個の基である $-B-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(1)$ および $-\text{CH}=\text{N}-(m)$ のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子は C_{1-6} アルキルまたはアリールにより置換されていてもよく、そして2個の基 $-B-$ においては2個の対になっている水素原子は任意に1もしくは2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルカンジイルにより置換されていてもよく、

D^1 は $-\text{N}-$ または $-\text{CH}-$ であり、そして D^2 は $-\text{N}-$ 、 $-\text{CH}-$ または $-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-$ であり、

E^1 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ であり、

そして

アリールは、任意にハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ、またはモノ、ジもしくはトリハロ C_{1-6} アルキルから独立して選択された1~3個の基で置換されていてもよいフェニルである]

を有する5-リボキシゲナーゼ抑制性の4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)フェニル誘導体類、その薬学的に許容可能な鹽付加塩またはその立体化学的異性体形に関するものである。

R' が水素である式(b)、(c)、(d)および(e)の基はそれらの互変異性体形でも存在できる。上記の基(b)、(c)、(d)および(e)中に明白には示されていないが、そのような形も式(1)の範囲内に含まれるものとする。

上記の定義で使用されている C_{1-6} アルキルは炭素数が1~6の直鎖もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、4種のブチル異性体類、ペンチルおよびヘキシル異性体類を示しており、 C_{1-6}

E^2 は $-(R^3)(R^4)-$ または

$-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-$ であり、ここで該基のカルボニルは NR^6 と結合しており、

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素または C_{1-6} アルキルであるか、或いは R^5 および R^6 が一緒になって任意に1もしくは2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい2個の C_{1-6} アルカンジイル基を形成することもでき、或いは R^5 および R^6 が一緒になって任意に1もしくは2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい2個の C_{1-6} アルカンジイル基を形成することもでき、そして2個の基である D^1 、 D^2 および E^1 のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子は C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよく、各 R^1 は独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルチオであり、

R^3 は水素または C_{1-6} アルキルチオであり、

アルケニルは1個の二重結合を含有している炭素数が3~6の直鎖および分枝鎖状の炭化水素基、例えば2-プロベニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロベニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニルおよびヘキセニル異性体類を定義しており、 C_{1-6} アルケニルは1個の三重結合を含有している炭素数が3~6の直鎖および分枝鎖状の炭化水素基、例えば2-プロビニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンテニル、3-ペンテニルまたは4-ペンテニルおよびヘキセニル異性体類を定義しており、そして該 C_{1-6} アルケニルまたは C_{1-6} アルケニルが窒素原子上で置換されている時には該ヘテロ原子と結合している該 C_{1-6} アルケニルまたは C_{1-6} アルケニルは好適には飽和であり、 C_{1-6} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを定義しており、 C_{1-6} アルカンジイルおよび C_{1-6} アルカンジイルはそれぞれ炭素数が3~5または4~6の2

個の飽和炭化水素基、例えば1,3-プロパンジイル、1,4-プロパンジイル、1,5-ペンタンジイルおよび1,6-ヘキサタンジイルを定義しており、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはアイオドであり、上記で使用されているモノー、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆-アルキルは1、2もしくは3個の水素原子がハロ原子により置換されているC₁₋₆-アルキル基を定義している。該基の例はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジクロロメチル、2-クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチルなどである。

種々の置換基の性質によっては、式(1)の化合物は非対称性炭素原子を含有することもできる。断らない限り、化合物の化学的定義は全ての可能な立体化学的異性体形の混合物を示しており、該混合物は基本的分子構造の全てのジアステレオマーおよびエナンチオマーを含有している。各キレート中心の絶対的配置は立体化学的記号RおよびSにより示すことができ、このRおよびS記号はピュア・アプリケーション・ケミストリイ(Pure

ノンジオン酸、(Z)-2-ブテンジオン酸、(E)-2-ブテンジオン酸、2-ヒドロキシブタンジオン酸、2,3-ジヒドロキシブタンジオン酸、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸および同様の酸類の如き有機酸類、を用いる処理によりそれらの治療的に活性な非毒性の酸付加塩形に転化させることができる。逆に、塩形をアルカリを用いる処理により遊離塩基形に転化させることもできる。

上記で使用されている酸付加塩という語は式(1)の化合物を生成可能な溶媒化合物も含んでおり、そして該溶媒化合物も本発明の範囲内に含まれることを意味している。該溶媒化合物の例は、例えば水和物、アルコールなどである。

式(1)の化合物の中の別な群には、Yが式(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の基で

Appl. Chem.)、1978、45、11-30中に記されている原則に対応している。ある種の化合物では、立体化学的配置は実験的に決められていない。これらの場合には、実際の立体化学的配置をそれ以上照合することなく最初に単離されるものを「A」としてそして次のものを「B」として立体化学的異性体形を簡便に命名することが認められる。

式(1)の化合物の純粋異性体形は混合物から一般的な分離方法により分離できる。特定の立体異性体を希望する場合には、該化合物を立体選択的製造方法により合成することが好適である。これらの方法は有利にはエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用する。

式(1)の化合物は塩基性を有しており、従ってそれらは適当な酸類、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸などの如き無機酸類、または例えば酢酸、プロパノン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパノン酸、2-オキソ-プロパノン酸、エタンジオン酸、プロパンジオン酸、ブタ

あり、そしてR¹またはR²が任意にC₁₋₆-アルキルもしくはC₁₋₆-シクロアルキル部分上でオキソもしくはヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-シクロアルキル、(アリール)C₁₋₆-アルキルであるか、或いはR¹またはR²がC₁₋₆-アルキルオキシC₁₋₆-アルキル、モノー、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆-アルキルである式(1)の化合物が包含される。

式(1)の化合物の中より特別な群には、Yが式(a)の基であり、R¹がC₁₋₆-アルキルであり、そしてA-BがCH=CH、(CH₂)₂またはC(CH₃)₂-CH₂であり、

Yが式(b)の基であり、R¹がC₁₋₆-アルキルであり、そしてA-BがCH₂-CH₂であり、ここで1もしくは2個の水素原子はC₁₋₆-アルキルにより置換されていてもよく、または2個の対になっている水素原子はC₁₋₆-アルカンジイルにより置換されていてもよく、

Yが式(c)の基であり、XがOであり、R¹がC₁₋₆-アルキル、(アリール)C₁₋₆-アルキル、

C₁₋₆-シクロアルキル、モノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆-アルキルであり、該C₁₋₆-アルキル、(アリール)C₁₋₆-アルキルおよびC₁₋₆-シクロアルキルは任意にC₁₋₆-アルキルまたはC₁₋₆-シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、そしてD¹=D²がCH=Nであり、ここで水素はC₁₋₆-アルキルにより置換されていてもよく、

Yが式(d)の基であり、XがOであり、R³がC₁₋₆-アルキルまたは(アリール)C₁₋₆-アルキルであり、これら両者は任意にC₁₋₆-アルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、そして

Yが式(e)の基であり、そしてR³がC₁₋₆-アルキルまたは(アリール)C₁₋₆-アルキルであり、これら両者は任意にC₁₋₆-アルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい式(1)の化合物が包含される。

最も興味のある化合物は、

2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒド

4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、および2-[2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

である。

本発明の他の特徴は、多数の式(1)の化合物が新規でありそしてそれらが本発明に従う方法で5-リボキシゲナーゼ抑制剤として使用されるために特に開発されたという事実である。

以下の記載および特許請求の範囲中で式(1-a)と称されている式(1)の新規な化合物は、YおよびR¹~R¹²は上記で定義されている如くであり、そしてここで

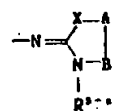
R¹またはR²の少なくとも1個はC₁₋₆-アルキルまたはハロであり、および/または

ロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、

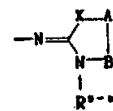
2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-プロモフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-プロモフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2,4-ジヒドロ-

R³またはR⁴の少なくとも1個はハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、および/または

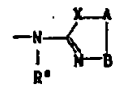
Yはモノ-もしくはジ(C₁₋₆-アルキル)アミノ、(C₁₋₆-アルキル)カルボニルアミノ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルキルカルボニル、ハロ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆-アルキル)アミノスルホニル、または式



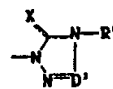
(a-1).



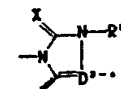
(a-2).



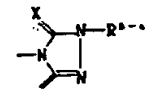
(b).



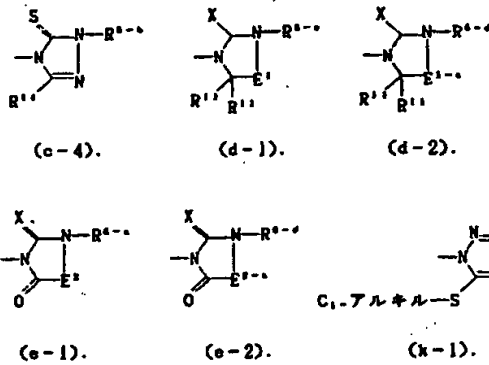
(c-1).



(c-2).



(c-3).



の基であり、ここでX、R¹、R²、A、B、D¹、E¹、E²、R¹¹およびアリールは式(1)のところで定義されている如くであり、そしてR¹⁻²はモノー、ジーもしくはトリハロC₁₋₆アルキル、C₃シクロアルキルまたは(C₃シクロアルキル)C₁₋₆アルキルであり、後者の二つは任意にC₁₋₆アルキルまたはC₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、

C₁₋₆アルキル、C₃シクロアルキルまたは(C₃シクロアルキル)C₁₋₆アルキルであり、最後の二つはC₁₋₆アルキルまたはC₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されており、R¹⁻²はC₁₋₆アルキル、(アリール)C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルキルまたはC₃シクロアルキル部分上でオキソもしくはヒドロキシで置換されているC₁₋₆アルキル、C₃シクロアルキル、(C₃シクロアルキル)C₁₋₆アルキルおよび(アリール)C₁₋₆アルキルであり、R¹⁻²はモノー、ジーもしくはトリハロC₁₋₆アルキル、C₃シクロアルキルまたは(C₃シクロアルキル)C₁₋₆アルキルであり、後者の二つは任意にC₁₋₆アルキルまたはC₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、或いはC¹⁻²およびR²は一緒になって任意に1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい2個のC₁₋₆アルカンジイル基を形成することもでき、

E¹⁻²は-CH₂-CH₂-であり、ここで1もし

R¹⁻²はC₁₋₆アルキル、C₃シクロアルキルまたは(C₃シクロアルキル)C₁₋₆アルキルもしくは(アリール)C₁₋₆アルキルであり、これら全てはC₁₋₆アルキルまたはC₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されており、

B¹は-CH₂-CH₂-であり、ここで1もしくは2個の水素原子はC₁₋₆アルキルもしくはアリールにより置換されていてもよく、または2個の対になっている水素原子は任意に1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルカンジイル基により置換されていてもよく、D¹⁻²は-CH-または-CH-C(=O)-であり、ここで水素原子はC₁₋₆アルキルにより置換されていてもよく、

R¹¹は水素またはC₁₋₆アルキルであり、R¹⁻²はC₁₋₆アルケニル、C₃アルキニル、アリール、C₃シクロアルキル、(C₃シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、モノー、ジーもしくはトリハロ

くは2個の水素原子はC₁₋₆アルキルにより置換されていてもよく、

R¹⁻²は水素、C₁₋₆アルケニル、C₃アルキニル、アリール、C₃シクロアルキル、(C₃シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、または任意にC₁₋₆アルキルまたはC₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₃シクロアルキル、(C₃シクロアルキル)C₁₋₆アルキルもしくは(アリール)C₁₋₆アルキルであり、そして

E¹⁻²は-NR¹¹-C(=O)-である

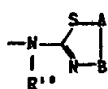
式(1)の化合物である。

特別な新規化合物は、

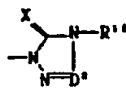
R¹またはR²の少なくとも1個がC₁₋₆アルキルまたはハロであるか、或いは

R¹またはR²の少なくとも1個がハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであるか、或いは

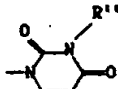
Yが式



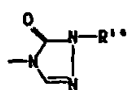
(b-1).



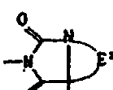
(c-1a).



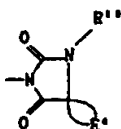
(c-2a).



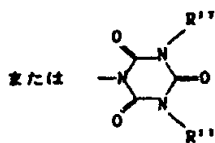
(c-3a).



(e-1a).



(e-1b).



(e-2a).

の基であり、ここでA、B、D²、R¹⁰およびR¹¹は上記で定義されている如くであり、そしてR¹⁰はC₁₋₆アルキルであり、R¹¹はモノー、ジーもしくはトリハロC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀シクロアルキル、または任意にオキ

-2-オキソエテル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび2-[2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエテル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンである。

多くの式(I)の化合物類の製造方法が米国特許明細書4,267,179および4,619,931並びにヨーロッパ特許出願0,228,125中に記されている。

上記で定義されている式(I-a)の新規化合物は一般的にそのようなどちらかの工程に従い製造することができ、或いはある場合にはそれらの最適実法に従い製造することができる。多くのそ

うで置換されていてもよいC₁₋₆シクロアルキルであり、

E²がC₁₋₆アルカンジールであり、

E⁴がC₁₋₆アルカンジールであり、

R¹²がC₁₋₆アルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換された(アリール)C₁₋₆アルキルである

上記で定義されている新規化合物である。

より特別な新規化合物は、

R¹またはR²の少なくとも1個がメチルであるか、或いはYが式(c-3a)、(e-1a)または(e-2a)の基である

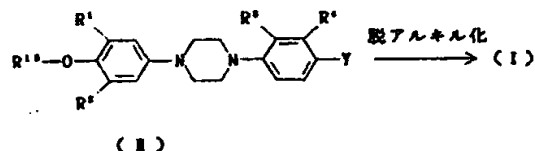
上記で定義されている特別な新規化合物である。

最も興味のある新規化合物は、

2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、
2-[2-(4-プロモフェニル)-1-メチル

のような工程を以下でさらに詳細に記そう。式

(I)の化合物は一般的に式(II)のアルキルオキシ誘導体類から、例えば酸性媒体中で例えばトリフルオロ酢酸の如き強い非-酸化性の酸類、三臭化ホウ素、または例えば臭化水素酸、ヨウ化水素酸の如き強ハロゲン化水素酸の如き鉱酸を任意に臭化水素酸の水酢酸中飽和溶液と混合して使用して、或いは例えばアルコレートまたはチコレートの如き強い親核性物質、例えばリチウムイソプロピルチコレートを用いて、適当に脱アルキル化することにより得られる。

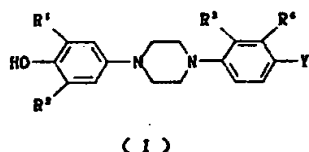
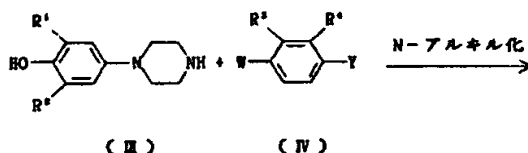


(II)

(II)において、R¹⁰はアルキル、特にC₁₋₆アルキル基、そして好適にはメチル基、を要する。臭化水素酸を使用する場合には、該脱アルキル化反応を例えば亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素

塩の如き触媒剤の存在下で実施することが利である。

式(I)の化合物は、式(II)のピペラジンをWが遊離基、特にハロ、そして好適にはフルオロまたはクロロ、である式(IV)の置換されたベンゼンを用いてN-アリール化することによっても製造できる。



該N-アリール化反応は公知の工程に従い、例えば反応物を好適には幾分高められた温度において適当な溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N、

適当な溶媒中で水素雰囲気下で例えば木炭上のパラジウムの如き適当な触媒の存在下で攪拌しそして希望により加熱することにより、置換することができる。

Yがアミノである式(I)の化合物類を式(I)により包括される他の化合物類に転化させることもでき、例えばYが(C₁-4アルキル)カルボニルアミノである化合物類はそれらを適当な溶媒、例えばベンゼン、メチルベンゼンなどの如き芳香族炭化水素、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの如き双極性の非プロトン性溶媒、または該溶媒類の混合物中で、例えばN,N-ジエチルエタンアミン、ピリジンなどの如き適当な塩基の存在下で、カルボン酸ハロゲン化物または無水物を用いて選択的にN-アリール化反応させることにより得られる。

上記の製法における多数の中間生成物類および出発物質類は該化合物類または同様な化合物類の公知の製造方法に従い製造できる公知の化合物類であり、そしてある種の中間生成物類は新規であ

N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドの如き双極性の非プロトン性溶媒、例えば1-ブタノールの如きアルコール、例えばテトラヒドロフランの如きエーテルなど、の中で攪拌することにより、実施できる。特に、反応を例えばアルカリ金属水素化合物または炭酸塩の如き適当な塩基中で実施することもできる。

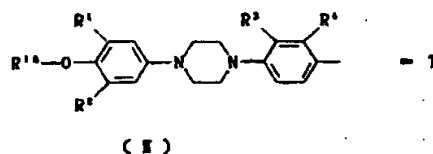
式(I)の化合物は公知の官能基転換工程に従い互いに転化させることができる。幾つかの例を以下に引用する。

出発ニトロ-化合物を水素-含有媒体中で適当量の適当な触媒、例えば木炭上の白金、木炭上のパラジウム、ラネー-ニッケルなど、の存在下で攪拌しそして希望により加熱することにより、ニトロ置換基を有する式(I)の化合物類を対応するアミン類に転化させることができる。適当な溶媒類は、例えばメタノール、エタノールなどの如きアルコール類である。

アリール基上で置換されているハロ原子を公知の水素化分解工程に従い、すなわち出発化合物を

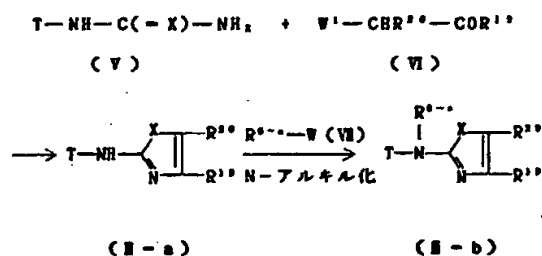
る。多くのそのような製造方法は以下にさらに詳細に記されている。

下記の製法における中間生成物の一部の構造表示を簡素化するために、4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)アルキルオキシフェニル基(R¹、R²、R³およびR⁴は式(I)のところで定義されている如くである)を以下では記号Tにより表示する。

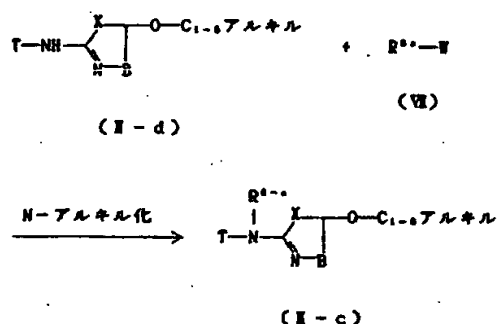


例えば、Yが式(b)の複素環でありそして-A-B-が式-C(R¹¹)-C(R¹²)-の基であり、該R¹¹およびR¹²が独立して水素、C₁-4アルキルまたはアリールである式(II)の中間生成物類すなわち式(II-a)により示されている中間生成物類は、式(V)のチオ尿素(X=S)または尿素(X=O)を酸性緩衝液例えば酢酸などの

加基カルボン酸中で、該カルボン酸のアルカリ金属塩の存在下で、高温において式(VI)の適當な α -ハロケトンと縮合させることにより製造できる。式(VI)において、W'はハロ、好適にはクロロまたはブロモ、を炭わす。式(II-a)の中間生成物を、試薬R^{2,2'}-W(ここでR^{2,2'}はR²と同じであるが水素以外であり、そしてWは反応性遊離基である)を用いてアルキル化することができる。

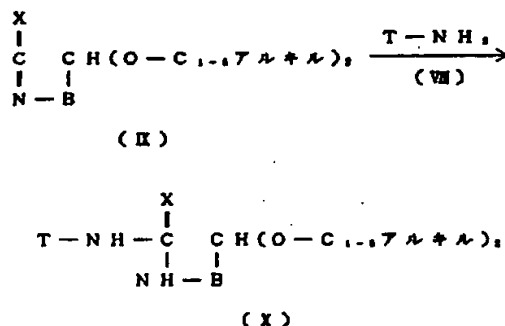


Yが式(b)の複素環であり、ここで-A-が基-CH(O-C₁₋₃アルキル)-であり、そしてR²が水素以外である式(II)の中間生成物すなわ



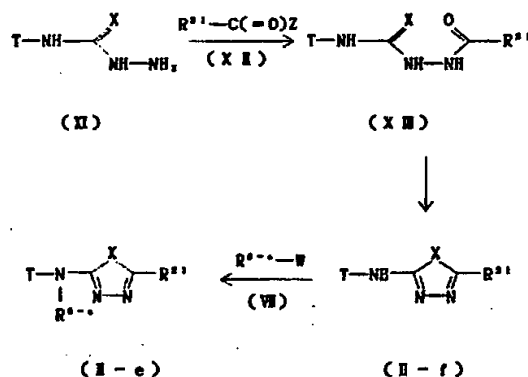
A-Bが基C(R^{2,1})-Nであり、該R^{2,1}が水素またはC₁₋₃アルキルである式(II)の中間生成物類すなわち式(II-d)により表わされる中間生成物類、は式(XI)のヒドラジンカルボキサミド(X=S)またはヒドラジンカルボキサミド(X=O)を反応-不活性溶媒中で高温において適當なアシル化試薬、例えば式(XII)のアシルハライド(Z=ハロ)または無水物(Z=RCOO)、と反応させ、そして次にこのようにして得られた中間生成(XII)を任意に反応-不活性溶媒中で適當な酸、例えばメタンスルホン酸の如

ち式(II-c)により表わされる中間生成物類、は式(VIII)のアミンを式(II)のイソチオシアネート(X=S)またはイソシアネート(X=O)と反応させ、



そして次にアセタール(X)を酸性媒体、例えば硫酸の加基カルボン酸、中で環化して中間生成物(II-d)を与え、それを上記の(II-b)の製造用と同じ工程に従い適當なアルキル化試薬R^{2,2'}-W(VII)を用いてアルキル化することができる。

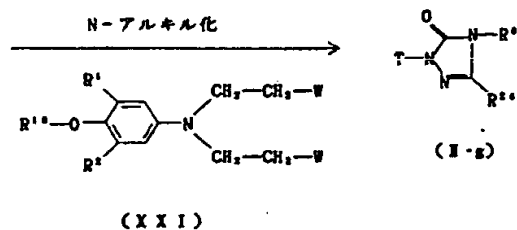
きスルホン酸、と反応させることにより製造できる。



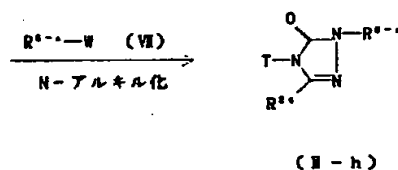
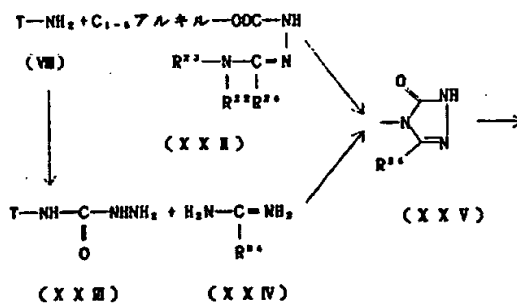
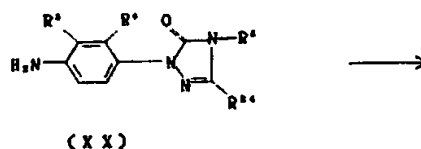
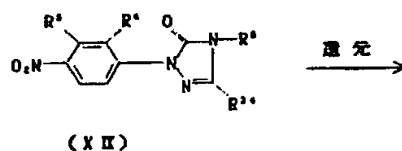
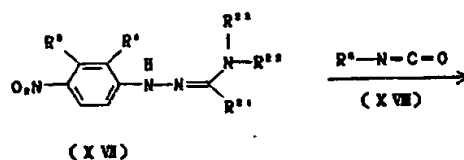
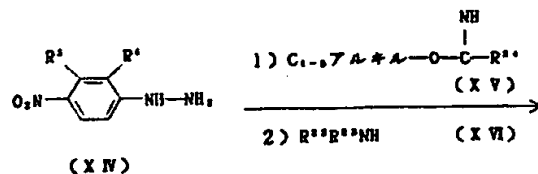
式(II-f)の中間生成物を上記の(II-b)の製造用と同じ工程に従いアルキル化試薬R^{2,2'}-W(VII)を用いてさらにアルキル化することができる。

Yが式(c)の複素環でありそしてD¹-D²がN=CR^{2,1}であり、ここでR^{2,1}が水素またはC₁₋₃アルキルである式(II)の中間生成物すなわ

式(II-g)により表わされる中間生成物は、下記の如くして得られる。適当な4-ニトロフェニルヒドラジン(XIV)を式(XV)のイミノエーテルと反応させ、次に第二級アミンR²¹R²²NH(XVI)(ここでR²¹およびR²²はC₁₋₆アルキルであるか、或いはR²¹およびR²²はピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル環を完成させるものである)と置換反応させる。このようにして得られたヒドラジン誘導体(XVII)を次にイソシアネート(XVIII)と環化させて4-ニトロフェニルトリアゾン(XIX)を生成し、それを次に還元して4-アミノフェニルトリアゾン(XX)にする。後者を次に式(XXI)の4-メトキシアニリンと縮合させて、希望する式(II-g)の中間生成物を生成する。



Yが式(c)の複素環でありそしてD¹=D²がCR²¹=Nであり、R²¹が水素またはC₁₋₆アルキルである式(II)の中間生成物、すなわち式(II-h)により表わされる中間生成物は、アミン(VII)を好適には例えばテトラヒドロチオフェン1,1-ジオキシドの如き高沸点の非プロトン性溶媒中でアミノメチレンヒドラジンカルボキシレート誘導体(XXII)と環化させ、そしてこのようにして得られた中間生成物(XXV)を(II-h)の製造用と同じ工程に従いアルキル化試薬R²³-W(VII)を用いてN-アルキル化することによっても得られる。



一方、アミン(VII)を例えばフェニルカルボノクロリドの如きカルボノクロリドで処理し、次にヒドラジンと置換反応させるとヒドラジンカルボキサミド(XXII)が生成し、それをアミン(XXIV)または対応するその塩形で処理することにより容易に環化させて式(XXV)

の中間生成物にすることもできる。

式(1)の化合物の純粋な立 化学的異性体形は、公知の工程の適用により得られる。ジアステレオ異性体類は物理的分離方法、例えば選択的結晶化およびクロマトグラフィー技術、例えば向流分配、カラムクロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィー、により分離でき、そしてエナンチオマー類は公知の分割方法に従い、例えば光学的に活性な酸類を用いて得られるジアステレオマー塩類の選択的結晶化により、製造できる。純粋な立 化学的異性体形は、適当な出発物質の対応する純粋な立 化学的異性体形から立 体特異性反応により製造することもできる。

式(1)の化合物は試験管内および生体内の両方で5-リポキシゲナーゼ酵素の有効な選択的抑制剤である。5-リポキシゲナーゼ酵素の抑制はアラキドン酸からロイコトリエンへ通じる代謝通路を効果的に遮蔽し、ここで後者の物質はある範囲の有効な生理学的効果を有していることが知られており従って種々のアレルギー反応、アナフィ

上記のロイコトリエン類は全て共通の中間生成物である5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(5-HPETE)から誘導され、後者はアラキドン酸から5-リポキシゲナーゼの活性により製造される。他のリポキシゲナーゼ類、例えば12-および15-リポキシゲナーゼ、はアラキドン酸を反対のまたは相乗的な生物学的活性を有する他のモノ-およびジヒドロキシ誘導体類に変換させる。さらに、乾癬並びに過敏性皮膚炎にかかっている患者の病変皮膚からは5-リポキシゲナーゼおよび12-リポキシゲナーゼ酵素活性を有する生成物の放出が増加することも報告されている(プロスタグランディン(Prostaglandins)、29、611-619、1985; (J. Invest. Dermatol.)、83、70-73、1983; ランセット(Lancet)、1、222-223、1984)。

従って、アラキドン酸のリポキシゲナーゼ-介在性代謝通路の抑制、に5-リポキシゲナーゼ酵素の抑制、はロイコトリエン類の上記の逆効果

ラキシ-反応および炎症反応に含まれていると推測されている(サイエンス(Science)、220、568-575、1983)。

ロイコトリエン類C、D、およびE、(LTC、LTD、およびLTE)は円滑筋の収縮を強く誘発させ、そして特に強い気管支狭窄を示す。さらに、該ロイコトリエン類は血管透過性を増加させ、その結果血管内液体および蛋白質の組織中への漏れ並びに浮腫の生成をもたらす。白血球に対する有効な化学運動性および化学走性剤であるロイコトリエンB₁₂が、直接および重急性の過感作反応並びに炎症工程における重要な介在物であるとして提示されている(ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(The New England Journal of Medicine)、303、822-825、1980、ロイコトリエン類：化学および生物学(The Leukotrienes: Chemistry and Biology)、L.W.チャクリン(Chakrin)、D.M.ベイリー(Bailey)編、アカデミック・プレス、オルランド、1985-214、1984)。

を抑制するための価値ある治療薬であると考えられる。関連疾病および/または障害は例えば、喘息、アレルギー、過敏症、乾癬および炎症反応、例えば関節炎および皮膚炎、である。本発明の重要な点は、本発明で使用される式(1)の化合物が5-リポキシゲナーゼ酵素に対する有効でしかも選択的な抑制剤であるという事実である。報告されている他の抑制剤のほとんどは選択性に欠けており、そのため他のリポキシゲナーゼ類および/またはアラキドン酸からプロスタグランディンへの代謝に介在する酵素であるシクロオキシゲナーゼも抑制してしまう。式(1)の化合物は実質的にグイズの15-リポキシゲナーゼ、ヒト血小板の12-リポキシゲナーゼ、ヒト血小板のシクロオキシゲナーゼまたはスロンボキサンA₁シンセターゼは抑制しない。さらに、式(1)の化合物は一般的に中程度の非-特異性抗-酸化剤性しか示さない。

本発明の他の重要な特徴は、式(1)の化合物が「ハツカネズミの耳におけるデキストラン-誘

発性浮腫の抑制」試験（実施例23）で示されている如く経口的に活性であることである。

本発明はまた、5-リボキシゲナーゼ抑制有効量の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な賦付加塩を投与することによるロイコトリエン-介在性疾患および／または障害に罹っている哺乳動物の治療方法にも関するものである。当該技術の専門家は、以下に表示されている結果から5-リボキシゲナーゼ抑制有効量を容易に決めることができるであろう。一般的には、患者に対して1日当たりに適用される適切な投与量は約 $0.1 \text{ mg/kg} \sim$ 約 50 mg/kg の体重、好適には約 $1 \text{ mg/kg} \sim$ 約 10 mg/kg の体重、であるとされている。

当該化合物類はそれらの5-リボキシゲナーゼ活性を考慮にいれて投与目的用の種々の薬学的形態に調合することができる。本発明の薬学的組成物を製造するためには活性成分としての有効量の特定化合物またはその賦付加塩を薬学的に許容可能な担体と密に混合して一錠にし、ここで該担

でき、その場合には適当な液体担体、懸濁剤などを使用できる。皮膚投与用に適している組成物では担体は任意に透過強化剤および／または適当な阻調剤を含有しており、それは任意に皮膚に対して認められる悪影響を与えない性質の少量の適当な添加物と一緒にされていてもよい。該添加物は皮膚への投与を促進させることができおよび／または希望する組成物の製造を補助することができる。これらの組成物は種々の方法で、例えば経皮性パッチ状で、滴下物として、軟膏状で、投与できる。(1)の賦付加塩は、それらの対応する塩基形のものとは比べて大きな水溶性を有するため、水性組成物の調合においては明らかに適している。投与の簡単さおよび投与形の均一性のためには、上記の薬学的組成物を投与単位系に調合することが特に有利である。明細書および特許請求の範囲中で使用されている投与単位形とは一体投与形として通している物理的に分離している単位を称しており、単位は必要な薬学的担体と一緒になって望する治療効果を生ずるように計算された予

体は投与に望ましい調合形に応じて種々の形態をとることができる。これらの薬学的組成物は望ましくは、経口的、局所的、皮膚投与または非経口的注射による投与に適している一体投与形である。例えば、組成物を経口的投与形に製造する際には、一般的な薬学的媒体、例えば懸濁液、シロップ、エリキシルおよび溶液の如き経口的液体調剤の場合には水、グリコール類、油類、アルコール類など、または粉末、丸薬、カプセルおよび錠剤の場合には例えば澱粉、砂糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの如き固体担体、を使用できる。投与の容易さからすると錠剤およびカプセルが最も有利な経口的投与単位形であり、この場合にはもちろん固体の薬学的担体を使用される。非経口的組成物用の担体の少なくとも大部分は普通投薬水から構成されているが、例えば緩衝度を補助するような他の成分類を含むこともできる。担体が食塩水、グルコース溶液、または食塩水とグルコース溶液の混合物であるような注射溶液を製造することができる。注射用懸濁液も製造することが

め決められた量の活性成分を含有している。そのような投与単位形の例は、錠剤（切れ目入りの錠剤またはコーティング錠剤を含む）、カプセル、丸薬、粉末小包、ウェファー、注射溶液または懸濁液、茶匙分、大匙分など、並びにそれらの分離されている複合物である。

下記の実施例は本発明の範囲を説明するものであり、全ての面で本発明の範囲を限定するためのものではない。断らない限り、全ての部数は重量部である。

A. 中間生成物の製造

実施例1

a) 20部の1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-ピペラジンの325部のジクロロメタン中攪拌溶液に、アンモニアを飽和させてある40部のメタノールを加えた。反応混合物を室温において5日間攪拌した。沈殿した生成物を濾別し、ジクロロメタンで洗浄し、そして乾燥して、20.5部(98.1%)のN-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-

1-ピペラジニル]フェニル]チオ尿素、融点265.2℃(中間生成物1)を生成した。

b) 5部のN-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]チオ尿素、3部の2-クロロ-1-フェニルエタノン、1.7部の酢酸ナトリウムおよび100部の酢酸の混合物を80℃において4時間攪拌した。冷却後に、反応混合物を蒸発させそして残液を130部のジクロロメタン中で攪拌した。全体を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。沈殿した生成物を濾別し、水およびジクロロメタンで洗淨し、そして1,4-ジオキサランから結晶化させた。生成物を濾別しおよび乾燥して、4.5部(69.6%)のN-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-4-フェニル-2-チアゾラミン、融点269.7℃(中間生成物2)を生成した。

c) 4.6部のN-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-4-フェニル-2-チアゾラミン、2部のプロモ

ンおよび100部の1,4-ジオキサランの混合物を1時間にわたり攪拌しそして還流させた。反応混合物を蒸発させた。残液をシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物(98:2容量)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残液を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させて、3.1部(36%)のN-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]チオ尿素(中間生成物4)を生成した。

b) 17.6部のN-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]チオ尿素および120部の酢酸の混合物を室温において1時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、そして残液を133部のジクロロメタン中に溶解させた。混合を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。沈殿した生成物を濾別し、水およびジクロロメタン

エタン、1部の水酸化ナトリウムおよび94部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を室温において16時間攪拌した。別部分の2部のプロモエタンおよび1部の水酸化ナトリウムを加え、そして攪拌を50℃において4時間続けた。反応混合物を水で希釈した。沈殿した生成物を濾別し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残液を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、4.0部(81.7%)のN-エチル-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-4-フェニル-2-チアゾラミン、融点223.6℃(中間生成物3)を生成した。

実施例2

a) 5.7部の4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン、3部の2-イソチオシアナト-1,1-メトキシエタ

ンを洗淨し、そして4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、8.5部(52.0%)の4,5-ジヒドロ-5-メトキシ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-2-チアゾラミン、融点177.5℃(中間生成物5)を生成した。

c) 15部の4,5-ジヒドロ-5-メトキシ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-2-チアゾラミン、5.8部のプロモエタン、3部の水酸化ナトリウムペレットおよび207部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を室温において16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。沈殿した生成物を濾別し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタン、酢酸エチル、ヘキサランおよびメタノールの混合物(49:30:20:1容量)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。第二留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残液を4-メチル-2-ペンタノンか

ら結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、7.3部(44.4%)のN-エチル-4,5-ジヒドロ-5-メトキシ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-2-チアゾラミン半水塩、融点131.5℃(中間生成物6)を生成した。

実施例3

a) 10部の1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、3部の2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールおよび260部のジクロロメタンの混合物を室温において一夜攪拌した。沈殿した生成物を濾別し、ジクロロメタンおよび2-プロパノールで洗浄し、そして乾燥して、11.7部(91.9%)のN-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-N'-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-チオ尿素、融点221.6℃(中間生成物7)を生成した。

b) 74部のN-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-N'-[4-[4-(4-メト

フェニル]-4,4-ジメチル-2-チアゾールアミン、5部の水素化ナトリウム50%分散液および376部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を70℃において2時間攪拌した。室温に冷却した後に、14.1部のアイオドメタンをゆっくりと反応混合物に加えた。全体を室温において1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。沈殿した生成物を濾別し、水および2-プロパノールで洗浄し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてジクロロメタンおよびメタノールの混合物(96:4容量)を使用するカラムクロマトグラフィー(HPLC)により精製した。第一留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で溶離液としてジクロロメタンおよびメタノールの混合物(96:4容量)を使用するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。純粋留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させて、4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-N-(3,4,4-トリメチル-2-

キシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-チオ尿素および360部の無水の混合物を70℃において4時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、そして残渣を260部のジクロロメタン中に溶解させた。全体を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。沈殿した生成物を濾別し、水およびジクロロメタンで洗浄し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてアンモニアを飽和させてあるジクロロメタンおよびメタノールの混合物(99:1容量)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、44.1部(62.4%)の4,5-ジヒドロ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-4,4-ジメチル-2-チアゾールアミン、融点232.0℃(中間生成物8)を生成した。

c) 37部の4,5-ジヒドロ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]

チアゾリジニリデン)-ベンゼンアミン(中間生成物9)を生成した。

第二留分を集めそして2-プロパノール中で蒸発させた。冷却後に、生成物を濾別しそして乾燥して、19.5部(51.0%)の4,5-ジヒドロ-N-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-N-(3,4,4-トリメチル-2-チアゾールアミン、融点166.6℃(中間生成物10)を生成した。

実施例4

47.8部の1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、100部のヒドラジン水和物および400部の1,4-ジオキサンの混合物を1時間にわたり攪拌しそして還流させた。反応混合物を冷却し、そして水中に棄てた。沈殿した生成物を濾別し、水およびメタノールで洗浄し、そして乾燥して、46部(89%)のN-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]ヒドラジンカルボチアミド(中間生成物11)を生

成した。

b) 3.6部のN-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]ヒドラジンカルボチアミド、1部の無水酢酸および150部のトリクロロメタンの混合物を還流温度において1時間攪拌した。冷却後に、沈殿した生成物を濾別しそして乾燥して、3.6部(90.1%)の酢酸、2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]チオキソメチルヒドラジド、融点229.8℃(中間生成物12)を生成した。

c) 2.8部の酢酸、2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]チオキソメチルヒドラジドおよび74部のメタンスルホン酸の混合物を室温において2時間攪拌した。反応混合物を水酸化アンモニウムの稀水中混合物の中に攪拌しながら注いだ。沈殿した生成物を濾別し、水で洗浄し、そしてN,N-ジメチルホルムアミドから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、2.1部(84.7%)のN-

イリデン)-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]ベンゼンアミン、融点175.4℃(中間生成物14)を生成した。第二留分を集めそして溶離液を蒸発させた。残液を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、6.5部(56.7%)のN-エチル-N-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン、融点188.8℃(中間生成物15)を生成した。

実施例5

17.2部のフェニル[4-[4-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]カルバメート、225部のN,N-ジメチルホルムアミドおよび9.1部のN,N-ジエチルエタナミンの攪拌されている混合物に9.6部のクロロトリメチルシランを加えた。全体を室温において2時間そして80℃においてさらに2時間攪拌した。冷却後に、10.1部の

4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン、融点276.7℃(中間生成物13)を生成した。

d) 10.6部のN-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン、0.5部のプロモエタン、4部の水酸化ナトリウムペレットおよび1.88部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を40-50℃において4時間攪拌した。水の添加後に、結晶化した生成物を濾別し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタン、メタノール、酢酸エチルおよびヘキサンの混合物(48:2:30:20容量)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。第一留分を集めそして溶離液を蒸発させた。残液を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、2.9部(25.3%)のN-(3-エチル-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3H)-

2-プロモエタナミン臭化水素酸塩を加え、そして攪拌を1時間続けた。生成した溶液を、9.2部の水酸化ナトリウム50%分散液および45部のN,N-ジメチルホルムアミドの攪拌混合物に加えた。室温において2時間攪拌した後に、6.15部の1-プロモプロパンを滴々添加した。完了後に、攪拌を室温において一夜続けた。反応混合物を水中に注いだ。沈殿した生成物を濾別しそして2-プロパノールから結晶化させて、5.6部(33.1%)の1-[4-[4-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-3-プロピル-2-イミダゾリジノン(中間生成物16)を生成した。

実施例6

50部のフェニル[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]カルバメート、22.7部の2-ピペリジンカルボキシレート、4部のN,N-ジメチル-4-ピリジンアミンおよび300部の1,4-ジオキサンの混合物を還流温度において5時間攪拌した。水を

飽和させた後に、反応混合物を30分間加熱した。冷却後に、沈殿した生成物を濾別し、2-プロパノールで洗浄し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物(99:1容量)を使用するカラムクロマトグラフィにより精製した。純粋留分を集めそして溶離液を蒸発させた。残渣を1-ブタノールから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、24.8部(47.5%)の5,6,7,8-テトラヒドロ-2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビベラジニル]フェニル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,3(2H,8aH)-ジオン、融点223.4℃(中間生成物17)を生成した。

実施例7

a) 15部の1-(4-ニトロフェニル)ヒドラジンおよび160部の無水エタノールの攪拌されそして冷却(氷浴)されている混合物に、13.5部のエチルエタンイミデート塩酸塩を加えた。冷却しながら3時間攪拌した後に、反応混合物を

たり攪拌しそして還流させた。全体を蒸発させ、そして90部のジメチルベンゼンを残渣に加えた。還流下における攪拌を3時間続けた。反応混合物を冷却しそして珪藻土上で濾過した。濾液に石油エーテルを飽和させた。沈殿した生成物を濾別しそして2-プロパノールから結晶化させて、8.5部(65%)の2,4-ジヒドロ-5-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-4-プロピル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点125.4℃(中間生成物20)を生成した。

d) 57部の2,4-ジヒドロ-5-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-4-プロピル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび400部のメタノールの混合物を常圧および室温において5部の木炭上の20%パラジウム触媒を用いて水素化した。計算量の水素が吸収された後に、触媒を濾別しそして濾液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンおよび2,2'-オキシビスプロパンの混合物から結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、46部(91%)の2-

水中に注いだ。沈殿した生成物を濾別し、水で洗浄しそして乾燥して、19部の(85%)の1-(1-エトキシエチリデン)-2-(4-ニトロフェニル)ヒドラジン、融点101.8℃(中間生成物18)を生成した。

b) 10部の1-(1-エトキシエチリデン)-2-(4-ニトロフェニル)ヒドラジン、13部のモルホリンおよび135部のメチルベンゼンの混合物を72時間にわたり攪拌しそして還流させた。反応混合物を冷却した。沈殿した生成物を濾別し、メチルベンゼンで洗浄し、そして乾燥して、8部(67%)の1-[1-(4-モルホリニル)エチリデン]-2-(4-ニトロフェニル)ヒドラジン、融点175.9℃(中間生成物19)を生成した。

c) 13部の1-[1-(4-モルホリニル)エチリデン]-2-(4-ニトロフェニル)ヒドラジン、8.5部の1-イソシアナトプロパン、1部のN,N-ジメチル-4-ピリジニアミンおよび39部のジクロロメタンの混合物を2時間にわ

(4-アミノフェニル)-2,4-ジヒドロ-5-メチル-4-プロピル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点138.8℃(中間生成物21)を生成した。

e) 25部のN,N-ビス(2-クロロエチル)-4-メトキシベンゼンアミン、23.2部の2-(4-アミノフェニル)-2,4-ジヒドロ-5-メチル-4-プロピル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2部のヨウ化カリウムおよび200部のシクロヘキサノールの混合物を水-分離器を使用して5時間にわたり攪拌しそして還流させた。反応混合物を冷却しそして炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。生成物を濾別し次にトリクロロメタン中に溶解させた。溶液をシリカゲル上で濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣を1-ブタノールから結晶化させて、18部(44%)の2,4-ジヒドロ-2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビベラジニル]フェニル]-5-メチル-4-プロピル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点202.2

で(中間生成物 22)を生成した。

実施例 8

a) 水/水浴中での冷却により温度を一定(20℃)に保ちながら、42.8部の水素化ナトリウム50%分散液の200部のジメチルスルホキシド中攪拌溶液に50部の2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンの800部のジメチルスルホキシド中溶液をゆっくりと滴々添加した。62.8部の1-フルオロ-4-ニトロベンゼンを加え、そして全体を50℃において一夜攪拌した。冷却後に、反応混合物を2500部の水中に注いだ。全体をジクロロメタンで洗浄した。水相をpH5-6にした。生成物を濾別しそして2-プロパノン中で攪拌した。生成物を濾別しそして真空中で60℃において乾燥して、60部(57.6%)の1-(4-ニトロフェニル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン、融点>300℃(中間生成物23)を生成した。

b) 3部の1-(4-ニトロフェニル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン、1.4部の水

で真空中で60℃において乾燥して、16.5部の1-(4-アミノフェニル)-3-エチル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンの第一留分(中間生成物25)を生成した。別にしておいた濾液(上記参照)を蒸発させた。残液をメタノール中で攪拌した。生成物を濾別しそして真空中で60℃において乾燥して、5.7部の中間生成物20の第二留分を生成した。全収量:22.2部(88.3%)の中間生成物25。融点190.8℃。

d) 17.47部のN,N-ビス(2-クロロエチル)-4-メトキシベンゼンアミン、16.3部の1-(4-アミノフェニル)-3-エチル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン、11.83部の炭酸水素ナトリウムおよび240部の1-ブタノールの混合物を還流温度において24時間攪拌した。冷却後に、150部の水を加えた。生成物を濾別しそしてメチルベンゼンから結晶化させた。生成物を濾別し次に真空中で60℃において乾燥して、10.6部(37.0%)の3-エチル

酸化カリウムおよび67.5部のN,N-ジメチルアセトアミドの混合物を室温において窒素雰囲気下で1時間攪拌した。1.52部のプロモエタンを加え、そして攪拌を室温において一夜続けた。反応混合物を100部の水水中に注いだ。生成物を濾別しそしてメタノール中で攪拌した。生成物を濾別しそして真空中で60℃において乾燥して、2.4部(65.6%)の3-エチル-1-(4-ニトロフェニル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン、融点182.5℃(中間生成物24)を生成した。

c) 28.4部の3-エチル-1-(4-ニトロフェニル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン、5部のチオフェンのメタノール中4%溶液および500部の2-メトキシエタノールの混合物を常圧および50℃において3部の木炭上の5%パラジウム触媒を用いて水素化した。計算量の水素が吸収された後に、触媒を濾別しそして濾液を約150部の容量となるまで蒸発させた。冷却後に、生成物を濾別し(濾液は別にした)、そして

-1-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン、融点210.2℃(中間生成物26)を生成した。

実施例 9

a) 40部の2-(4-ニトロフェニル)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン、25.7部の1-ブロモブタン、26.25部の炭酸カリウムおよび720部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を45℃において一夜攪拌した。反応混合物を2000部の水水中に注いだ。沈殿した生成物を濾別し、水および2,2'-オキシビスプロパンで洗浄し、そしてメタノール中で攪拌した。生成物を濾別し、次に真空中で70℃において乾燥して、33.9部(88.6%)の4-ブチル-2-(4-ニトロフェニル)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(中間生成物27)を生成した。

b) 33.9部の4-ブチル-2-(4-ニトロフェニル)-1,2,4-トリアジン-3,5(2

H, 4 H) - ジオン、2 部のチオフェンのメタノール中 4 % 溶液および 400 部の 2 - メトキシエタノールの混合物を常圧および室温において 3 部の木炭上の 10 % パラジウム触媒を用いて水素化した。計算量の水素が吸収された後に、触媒を濾別しそして濾液を蒸発させて、29 部 (92.8 %) の 2 - (4 - アミノフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン (中間生成物 28) を残渣として生成した。

c) 27.1 部の 2 - (4 - アミノフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン、18.4 部の炭酸水素ナトリウムおよび 350 部の 2 - メチル - 2 - プロパノールの混合物を還流温度において一夜攪拌した。冷却後に、200 部の水を加えた。沈殿した生成物を濾別しそして真空中で 75 °C において乾燥して、19.8 部 (41.3 %) の 4 - ブチル - 2 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン、融点 181.3 °C (中間生成

物 30) を残渣として生成した。

b) 38 部の 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン、32 部の 1, 4 - ジヒドロ - 1 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン、14 部の炭酸ナトリウムおよび 200 部のジメチルスルホキシドの混合物を 4 時間にわたり攪拌しそして 120 °C に加熱した。反応混合物を冷却し、次に水中に注いだ。沈殿した生成物を濾別しそして 2 - プロパノールから結晶化させて、46 部 (74 %) の 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン、融点 91.1 °C (中間生成物 31) を生成した。

c) 43 部の 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オンおよび 400 部のメタノールの混合物を常圧および室温において 4 部の木炭上の 10 % パラジウム触媒を用いて水素化した。計算量の水素が吸収された後に、触媒を濾別しそして濾液を蒸発させた。残渣を 2 - プロパノール中で塩酸

物 29) を生成した。

実施例 10

a) 水浴中で冷却されている 990 部のテトラヒドロフランに 158 部の塩化アルミニウムを一部分ずつ添加し、そして全体を全ての固体が溶液状になるまで攪しく攪拌した。この溶液を 208 部のナトリウムアジドの 225 部のテトラヒドロフラン中攪拌懸濁液に急速に加え、そして攪拌を還流温度において 1 時間続けた。室温に冷却した後に、54 部の塩化ブタノイルの 225 部のテトラヒドロフラン中溶液を 30 °C 以下の温度において滴々添加した。全体をゆっくり加熱還流し、そして攪拌を還流温度において一夜続けた。冷却しながら、反応混合物を 800 部の 6 N 塩酸溶液を用いて酸性化し、そして全体を蒸発させた。残渣を炭酸水素ナトリウム溶液中で攪拌しそしてトリクロロメタンで洗浄した。水層を塩酸を用いて酸性化し、そして全体を蒸発させた。残渣を 2 - プロパノン中で攪拌した。沈殿を濾別し、そして濾液を蒸発させて、32 部の 1, 4 - ジヒドロ - 1 -

塩に転化させた。塩を濾別しそして乾燥して、39 部 (90 %) の 1 - (4 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン - 塩酸塩、融点 189.7 °C (中間生成物 32) を生成した。

d) 25 部の N, N - ビス (2 - クロロエチル) - 4 - メトキシベンゼンアミン、25.5 部の 1 - (4 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン - 塩酸塩、2 部のヨウ化カリウムおよび 200 部のシクロヘキサノールの混合物を 5 時間にわたり水分離器を使用して攪拌しそして還流させた。反応混合物を冷却し、そして炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。生成物を濾別しそして 1 - ブタノールから結晶化させて、15.5 部 (39 %) の 1, 4 - ジヒドロ - 1 - [4 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] - 4 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン、融点 189.7 °C (中間生成物 33) を生成した。

実施例 1.1

a) 54.3部の3-ブromo-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]ベンゼンアミンおよび189部のテトラヒドロチオフェン[1,1-ジオキシド]の攪拌混合物に30分間にわたり160℃において28.6部のエチル[(ジメチルアミノ)メチレン]ヒドラジン-カルボキシレートを一部分ずつ添加した。完了後も、全てのエタノールが蒸留除去されるまで攪拌および加熱を170℃で続けた。室温に冷却した後に、120部の4-メチル-2-ペンタノンを加えて粘性残渣を溶解させた。溶液が得られるまで全体を加熱した。冷却後に、上澄み液相を傾斜させそして残渣を2,2'-オキシビスプロパン中で攪拌した。生成物を濾別しそして乾燥して、44.6部の4-[3-ブromo-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(中間生成物34)]を生成した。

b) 45部の4-[3-ブromo-4-[4-(4-

ルプロビル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点144.7℃(中間生成物35)]を生成した。

実施例 1.2

a) 25.0部の2,2,2-トリフルオロエタノールの175部のN,N-ジエチル-エタナミン中攪拌溶液に62.2部の2-ナフタレンスルホンクロライドを一部分ずつ加えた。完了後に、1.5部のN,N-ジメチル-4-ピリジンアミンおよび25部の酢酸エチルの混合物を20分間にわたりくわだ。添加の完了後に、攪拌を室温において一夜続けた。反応混合物を濾過しじょう液を真空中で蒸発させた。残渣を水中で攪拌しそしてジクロロメタン中に溶解させた。有機層を乾燥し、濾過し、そして真空中で蒸発させた。残渣を石油エーテルで処理した。濾過後に、沈殿した生成物を2-プロパノールから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、65.3部(89%)の2,2,2-トリフルオロエチル2-アンフタレンスルホネート、融点72.7℃(中間生成物

36)]を生成した。

b) 17.5部の米国特許明細書4,267,179の実施例XVII中に記されている如くして製造された2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、19.5部の2,2,2-トリフルオロエチル2-アンフタレンスルホネート、10.0部の炭酸カリウムおよび135部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を145℃において一夜攪拌した。冷却後に、水を加えた。結晶化した生成物を減圧下で濾別し、そしてジクロロメタン中に溶解させた。有機層を乾燥し、濾過し、そして真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋留分を集めそして溶離液を蒸発させた。残渣を2-ブタノンから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、9.2部(42.4%)の2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]-2,4-ジヒドロ-2-(1-メチ

36)]を生成した。

b) 17.5部の米国特許明細書4,267,179の実施例XVII中に記されている如くして製造された2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、19.5部の2,2,2-トリフルオロエチル2-アンフタレンスルホネート、10.0部の炭酸カリウムおよび135部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を145℃において一夜攪拌した。冷却後に、水を加えた。結晶化した生成物を減圧下で濾別し、そしてジクロロメタン中に溶解させた。有機層を乾燥し、濾過し、そして真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋留分を集めそして溶離液を蒸発させた。残渣を2-ブタノンから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、9.2部(42.4%)の2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジ

ニル] フェニル] - 2 - (2,2,2-トリフルオロエチル) - 3H - 1,2,4-トリアゾール - 3-オン、融点208.0℃(中間生成 37)を生成した。

B. 最終化合物類の製造

実施例 13

18部の4,5-ジヒドロ-2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-4-プロピル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび375部の臭化水素酸48%水溶液の混合物を4時間にわたり攪拌しそして還流させた。冷却後に、沈殿した生成物を濾別し、そしてメタノールおよび水の混合物中に溶解させた。全体を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。沈殿した生成物を濾別しそして1,4-ジオキサンから結晶化させて、13部(85%)の4,5-ジヒドロ-2-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-4-プロピル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(化合物

8.10)を生成した。

実施例 14

31部の5,6,7,8-テトラヒドロ-2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,3(2H,8aH)-ジオン、300部の臭化水素酸48%水溶液および100部の臭化水素を飽和させてある酢酸の混合物を4時間にわたり還流温度において攪拌した。300部の水を添加して、生成物を結晶化させた。冷却後に、生成物を濾別し、水で洗浄し、メタノールおよび水の混合物中に溶解させ、そして次に溶液を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。生成物を濾別し、水および2-プロパノールで洗浄し、そして乾燥して、24.5部(81%)の5,6,7,8-テトラヒドロ-2-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,3(2H,8aH)-ジオン(化合物5.08)を生成した。

実施例 15

6.3部のN-エチル-4,5-ジヒドロ-5-メトキシ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-2-チアゾールアミン半水塩、1部の亜硫酸ナトリウムおよび150部の臭化水素酸48%水溶液の混合物を還流温度において12時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、そして残渣をトリクロロメタンおよび水の混合物中に溶解させた。溶液を炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、そして生成物を1500部のトリクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し、濾過し、そして真空中で蒸発させた。残渣を2-プロパノールから結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、4.5部(81.5%)の4-[4-[4-[エチル(2-チアゾリル)-アミノ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェノール、融点214.6℃(化合物3.08)を生成した。

実施例 16

300部の臭化水素酸48%水溶液、100部

の臭化水素酸の酢酸中溶液および2部の亜硫酸水素ナトリウムの混合物に18.9部の4-ブチル-2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオンを加えた。攪拌を還流温度において5時間続けた。冷却後に、沈殿した生成物を濾別し、そして水およびメタノールの混合物中に溶解させた。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。沈殿した生成物を濾別し、そして最初は4-メチル-2-ペンタノンからそして次に1-プロパノールから結晶化させた。生成物を濾過しそして真空中で75℃において乾燥して、9.1部(50.2%)の4-ブチル-2-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン、融点202.3℃(化合物10.05)を生成した。

実施例 17

4.5部の4-(1-ピペラジニル)フェノール、5.5部の1-クロロ-2,4-ジニトロベン

ゼン、2.6部の炭酸ナトリウムおよび90部のN,N-ジメチルアセトアミドの混合物を50℃において一夜攪拌した。冷却後に、混合物を水水中に注ぎ、そして生成物を4-メチル-2-ペンタノンを用いて2回抽出した。未溶解の生成物を2-プロパノール中に溶解させた。この溶液および一緒にした有機層を水で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。残渣を2-プロパノール中で塩酸塩に転化させた。塩を濾別し、そして最初は2-プロパノールおよび水の混合物(10:1容量)からそして次にメタノールおよび水の混合物(10:1容量)から結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して3.9部(37.7%)の4-[4-(2,4-ジニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-フェノール-塩酸塩、メタノール(1:1)、融点178.0℃(化合物1.13)を生成した。

実施例18

123.8部の2-メチル-4-(1-ピペラジニル)フェノール二氯化水素酸塩、49.4部

を集め、そして溶解液を蒸発させた。残渣を2-プロパノール中で塩酸塩に転化させた。塩を濾別しそして乾燥して、8.3部(78.2%)の4-[4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]フェノール-塩酸塩、融点197.0-210.0℃(分解)(化合物1.12)を生成した。

実施例20

10.8部の4-[4-(4-アミノフェニル)-1-ピペラジニル]フェノールの3.2部のピリジンおよび90部のN,N-ジメチルホルムアミド中攪拌溶液に、3.1部の塩化アセチルの27部のメチルベンゼン中溶液を20℃において加えた(発熱反応)。完了後に、攪拌を20℃において1時間続けた。反応混合物を攪拌しながら水中に注いだ。生成物を濾別し、水で洗浄し、そしてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物(3:1容量)中に溶解させた。全体をシリカゲル上で分離剤としてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物(95:5容量)を使用するカ

の1-フルオロ-4-ニトロベンゼン、58.2部の炭酸ナトリウムおよび300部のジメチルスルホキシドの混合物を室温において週末にわたり攪拌した。反応混合物を水中に注いだ。生成物を濾別し、2-プロパノールで洗浄し、そして乾燥して、101.2部(92.3%)の2-メチル-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]-フェノール(化合物1.12)を固体残渣として生成した。

実施例19

5.4部の4-(1-ピペラジニル)フェノール、4.77部の1,4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンおよび160部の1-ブタノールの混合物を一夜攪拌しそして蒸発させた。反応混合物を冷却し、そしてアルカリ性の水中に注いだ。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で分離剤としてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物(98:2容量)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋留分

ムクロマトグラフィーにより精製した。第二留分を集め、そして溶解液を蒸発させた。残渣をエタノールおよびメチルベンゼンの混合物(1:1容量)+(活性炭)から結晶化させた。生成物を濾別しそして乾燥して、5.3部(42.5%)のN-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]アセトアミド、融点256.2℃(化合物1.03)を生成した。

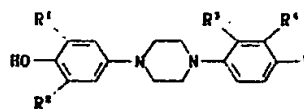
実施例21

1:5部のテトラヒドロホウ酸ナトリウムの25部の水中溶液をゆっくりと滴々添加しながら、6部の2-[1-(4-クロロベンゾイル)プロピル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、103部の1,4-ジオキサンおよび40部のメタノールの混合物を室温において攪拌した。完了後に、攪拌を室温において1時間続けた。反応混合物を1500部の水中に注ぎ、それに2-3部の酢酸を加えた。30分間攪拌した後に、沈

取した生成物を濾別し、水およびメタノールで洗滌し、そして乾燥して、5.7部(95.3%)の2-[1-(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]プロピル]-2,4-ジヒドロ-[4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点269.9℃(化合物7.43)を生成した。

表1~11に挙げられている全ての化合物類は、実施例番号の項に照合されている実施例の工程に従い得られた。

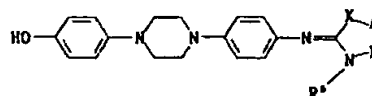
表1



化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y	物理的 データ	実施例 番号
1.01	H	H	H	H	-NO ₂	融点260℃	17
1.02	H	H	H	H	-NH ₂	結晶	13
1.03	H	H	H	H	-NHCOCH ₃	融点256.2℃	20
1.04	H	H	H	H	-NHCH(CH ₃)C ₂ H ₅	2HBr/ 融点196.5℃	13
1.05	H	H	H	H	-CH ₃	融点181.7℃	14
1.06	H	H	H	H	-COCH ₃	HC2/ 融点225.3℃	17
1.07	H	H	H	H	-OH	融点290.5℃	14
1.08	H	H	H	H	-C2	HBr/ 融点246.5℃	14

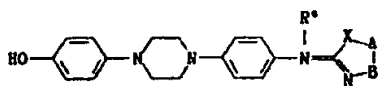
化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y	物理的 データ	実施例 番号
1.09	C4	H	H	H	-NO ₂	残渣	13
1.10	CH ₃	CH ₃	H	H	-NO ₂	融点194.8℃	18
1.11	CH ₃	CH ₃	H	H	-NO ₂	2HBr/ 固体残渣	13
1.12	CH ₃	H	H	H	-NO ₂	固体残渣	18
1.13	H	H	NO ₂	H	-NO ₂	HC2/CH ₃ OH/ 融点178℃	17
1.14	H	H	NO ₂	H	-H	HC2/ 融点216.1℃	17
1.15	H	H	H	CF ₃	-H	HBr/ 融点199.3℃	14
1.16	H	H	NO ₂	H	-F	HC2/融点 197.2-210℃ (分解)	19
1.17	H	H	NO ₂	H	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	融点196.3- 197.7℃	19
1.18	C2	H	H	H	-NH ₂	融点210.2℃	13

表2



化合物	X	R ⁵	-A-B-	物理的 データ	実施例 番号
2.01	S	C ₆ H ₅ -	-(CH ₂) ₂ -	融点143.0℃	13
2.02	S	CH ₃	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点233.0℃	15
2.03	S	CH ₃	-CH=CH-	融点225.0℃	15
2.04	S	C ₂ H ₅	-CH=CH-	融点198.6℃	15
2.05	S	C ₆ H ₇ -	-CH=CH-	融点215.7℃	13
2.06	S	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-CH=CH-	融点160℃	15
2.07	O	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	融点217.1℃	13
2.08	S	C ₂ H ₅	-C(CH ₃)=N-	融点191.0℃	15
2.09	S	C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₂ -CH ₃ -	融点170.4℃	15
2.10	S	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ -	融点171.3℃	15
2.11	S	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	融点208.3℃	15
2.12	S	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂ -	融点115℃ 0.5 H ₂ O	15

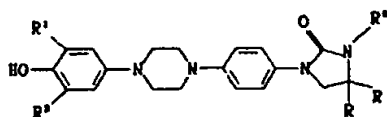
表 3



化合物	R'	-A-B-	物理的 データ	実施例 番号
3.01	CH ₃	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点197.7℃	15
3.02	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点209.9℃	15
3.03	C ₂ H ₅ ..	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点211.2℃	15
3.04	C ₂ H ₅ ..	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点210.0℃	15
3.05	C ₂ H ₅ ..	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点196.7℃	15
3.06	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点190.4℃	15
3.07	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点203.7℃	15
3.08	C ₂ H ₅	-CH=CH-	融点214.6℃	15
3.09	C ₂ H ₅	-CH=C(CH ₃)-	融点250.8℃	15
3.10	C ₂ H ₅	-CH=C(C ₂ H ₅)-	融点192.6℃	16
3.11	C ₂ H ₅	-C(CH ₃)=N-	融点218.3℃	15
3.12	C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	融点225.2℃	15

化合物	R'	-A-B-	物理的 データ	実施例 番号
3.13	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	融点218.0℃	15
3.14	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-	融点165.9℃	15
3.15	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ -	融点157.1℃	15
3.16	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ -	融点112.2℃	15
3.17	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ -	融点116.9℃	15
3.18	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-	融点157.3℃	15
3.19	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅)(CH ₃)-	融点143.4℃	15
3.20	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ -	融点201.2℃	15
3.21	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ -	融点205.1℃	15
3.22	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	融点232.0℃	15
3.23	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(CH ₃)(C ₂ H ₅)-	融点144.7℃	15
3.24	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(CH ₃)(C ₂ H ₅)-	融点153℃	15
3.25	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-	融点219.2℃	15

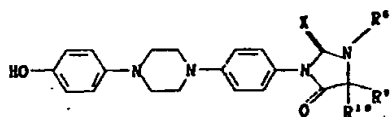
表 4



化合物	R'	R''	R'	R	物理的 データ	実施例 番号
4.01	H	H	-CH ₃	H	固体残渣	13
4.02	H	H	-C ₂ H ₅	H	融点>300℃ (分解)	13
4.03	H	H	-C ₂ H ₅ ..	H	固体残渣	13
4.04	H	H	-C ₂ H ₅ ..	H	融点250℃	13
4.05	H	H	-C ₂ H ₅ ..	H	融点217.5℃	13
4.06	H	H	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	H	融点220.4℃	16
4.07	H	H	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	H	0.5H ₂ O/ 融点178.3℃	13
4.08	H	H	-CH(CH ₃)COCH ₃	H	融点196.6℃	13

化合物	R'	R''	R'	R	物理的 データ	実施例 番号
4.09	H	H	-CH ₃	CH ₃	融点275.8℃	14
4.10	H	H	-C ₂ H ₅	CH ₃	融点274.9℃	14
4.11	H	H	-C ₂ H ₅ ..	CH ₃	融点252.1℃	14
4.12	H	H	-C ₂ H ₅ ..	CH ₃	融点279.5℃	14
4.13	H	H	-C ₂ H ₅ ..	CH ₃	融点238.5℃	14
4.14	H	H	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃	融点266.2℃	14
4.15	CH ₃	CH ₃	-C ₂ H ₅ ..	H	結晶	13

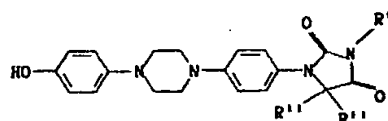
表5



化合物	X	R ^a	R ^b	R ^c	物理的データ	実施例番号
5.01	O	C ₂ H ₅ ...	H	H	融点244.1℃	13
5.02	O	C ₂ H ₅ ...	H	H	融点243.5℃	13
5.03	O	C ₂ H ₅ ...	CH ₃	H	融点194.4℃	16
5.04	O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	融点291.0℃ (分解)	16
5.05	O	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	融点246.9℃	13
5.06	O	C ₂ H ₅ ...	CH ₃	CH ₃	融点269.9℃	16
5.07	O	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	融点251.3℃	16
5.08	O	CH(CH ₃)COCH ₃	CH ₃	CH ₃	融点225.9℃	15
5.09	O		-(CH ₂) ₄ -	H	固体残渣	14
5.10	O		-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	融点257.3℃	16

化合物	X	R ^a	R ^b	R ^c	物理的データ	実施例番号
5.11	O	CH ₃		-(CH ₂) ₄ -	融点260℃	14
5.12	S	CH ₃		CH ₃	融点248.3℃	16
5.13	S	C ₂ H ₅		CH ₃	融点230.2℃	14
5.14	O	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)		CH ₃	融点248.5℃	13

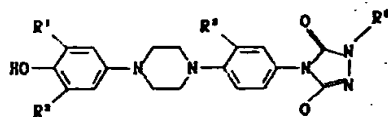
表6



化合物	R ^a	R ^b	物理的データ	実施例番号
6.01	CH ₃	H	固体残渣	13
6.02	C ₂ H ₅	H	融点287.1℃	13
6.03	C ₂ H ₅ ...	H	融点210.9℃	13
6.04	C ₂ H ₅ ...	H	融点249℃	13

化合物	R ^a	R ^b	物理的データ	実施例番号
6.05	C ₂ H ₅ ...	H	融点212.2℃	13
6.06	CH ₃	CH ₃	融点268.2℃	13
6.07	C ₂ H ₅	CH ₃	融点252.6℃	14
6.08	C ₂ H ₅ ...	CH ₃	融点255.5℃	14
6.09	C ₂ H ₅ ...	CH ₃	融点269℃	13
6.10	C ₂ H ₅ ...	CH ₃	融点238.3℃	14
6.11	C ₂ H ₅ ...	CH ₃	融点280℃	14
6.12	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃	融点244.7℃	14


表7



化合物	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	R ^f	R ^g	R ^h	R ⁱ	物理的データ	実施例番号
7.01	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.02	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.03	C ₂ H ₅ ...	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.04	C ₂ H ₅ ...	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.05	C ₂ H ₅ ...	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.06	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.07	CH(CH ₃)COCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.08	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.09	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.10	C ₂ H ₅ ...	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.11	C ₂ H ₅ ...	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.12	CH(CH ₃)COCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.13	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.14	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.15	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.16	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.17	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13
7.18		H	H	H	H	H	H	H	H	融点217℃	13

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R	物理的データ	実施例番号
7.19	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅ (S)	融点180.6℃ [α] _D ²⁰ +14.38°*	21
7.20	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-CH ₃	融点209.7℃	13
7.21	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点236.3℃	21
7.22	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH(2,4-C ₂ -C ₂ H ₅)	A/融点221.0℃	21
7.23	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH(2,4-C ₂ -C ₂ H ₅)	B/融点255.2℃	21
7.24	CH ₃	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅	B/E/固体	13
7.25	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	結晶	13
7.26	CH ₃	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅ -1	固体残渣	13
7.27	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	固体残渣	13
7.28	H	H	H	H	H	CH ₃	融点260℃	13
7.29	H	H	H	H	H	C ₂ H ₅	融点287.8℃	13
7.30	H	H	H	H	H	C ₂ H ₅ -2	融点258.2℃	13
7.31	H	H	H	H	H	C ₂ H ₅ -1	融点251.3℃	13
7.32	H	H	H	H	H	C ₂ H ₅ -2	融点262℃	13
7.33	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点239.9℃	14
7.34	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点268.7℃	13
7.35	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点257.8℃	21
7.36	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点222.7℃	16
7.37	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(3-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点205.4℃	15
7.38	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点232.1℃	15
7.39	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点252.8℃	15

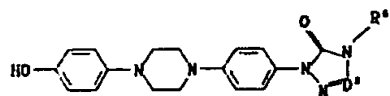
化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R	物理的データ	実施例番号
7.40	CH ₃	H	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点208.8℃	15
7.41	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(4-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点223.8℃	14
7.42	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(3-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点184.9℃	21
7.43	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点269.9℃	21
7.44	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO(2,4-Br-C ₂ H ₅)	融点242.0℃	16
7.45	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO(4-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点218.7℃	14
7.46	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点259.8℃	21
7.47	CH ₃	H	H	H	H	H	融点282.5℃	13
7.48	CH ₃	H	H	H	H	H	融点>300℃	15
7.49	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点291.8℃	15
7.50	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点190.5℃	13
7.51	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点201.9℃	13
7.52	CH ₃	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点219.9℃	15
7.53	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(2,4-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点215.0℃	14
7.54	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点210.0℃	21
7.55	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点222.7℃	16
7.56	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(2-Br-4-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点228.8℃	14
7.57	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点238.4℃	14
7.58	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点178.9℃	21
7.59	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(3-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点192.2℃	14
7.60	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(2,4-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点164.2℃	14

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R	物理的データ	実施例番号
7.61	CH ₃	H	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点209.8℃	13
7.62	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(4-F-C ₂ H ₅)	融点207.8℃	14
7.63	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(2,4-CF ₃ -C ₂ H ₅)	A/融点231℃	21
7.64	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(2,4-CF ₃ -C ₂ H ₅)	B/融点218.1℃	21
7.65	H	H	H	H	H		融点250.4℃	16
7.66	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点200.7℃	14
7.67	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-Br-C ₂ H ₅)	A/融点207.1℃	21
7.68	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-Br-C ₂ H ₅)	B/融点254.7℃	21
7.69	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点206.2℃	21
7.70	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点261.4℃	21
7.71	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-Br-C ₂ H ₅)	A/融点231.6℃	21
7.72	CH ₃	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(4-Br-C ₂ H ₅)	融点211.0℃	13
7.73	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(3-CF ₃ -C ₂ H ₅)	B/D/融点0	21
7.74	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHOH-(2,4-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点225.6℃	21
7.75	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅ (R)	融点180.4℃	15
7.76	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(4-OC ₂ H ₅ -C ₂ H ₅)	[α] _D ²⁰ -4.16°*	16

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R	物理的データ	実施例番号
7.77	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(4-OC ₂ H ₅ -C ₂ H ₅)	融点199.8℃/0.5H ₂ O	16
7.78	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(2,4-F ₂ -C ₂ H ₅)	融点205.9℃	14
7.79	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)CHO-(2-CF ₃ -C ₂ H ₅)	融点240℃	14

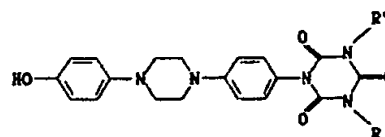
* : c = メタノール中 1 %

表 8



化合物	D ¹	R ²	物理的データ	実施例番号
8.01	-N-	C ₆ H ₅	融点226.2℃	13
8.02	-N-	C ₆ H ₇ ...	融点211℃	13
8.03	-CH-	CH ₃	融点272.5℃	13
8.04	-CH-	C ₆ H ₅	融点215.5℃	13
8.05	-CH-	C ₆ H ₇ ...	融点213.5℃	13
8.06	-CH-	C ₆ H ₇ ...	融点250.8℃	13
8.07	-CH-	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	融点203.8℃	16
8.08	-C(CH ₃)-	CH ₃	融点265.7℃	13
8.09	-C(CH ₃)-	C ₆ H ₅	融点261.7℃	13
8.10	-C(CH ₃)-	C ₆ H ₇ ...	融点252.9℃	13
8.11	-C(CH ₃)-	C ₆ H ₇ ...	固体残渣	13

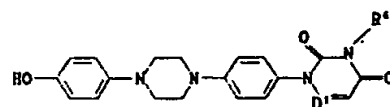
表 9



化合物	R ¹	R	物理的データ	実施例番号
9.01	C ₆ H ₇ ...	CH ₃	融点283.0℃	15
9.02	C ₆ H ₇ ...	C ₆ H ₅	固体残渣	16
9.03	C ₆ H ₇ ...	C ₆ H ₇ ...	0.5H ₂ O/ 融点225.7℃	16
9.04	C ₆ H ₅	C ₆ H ₇ ...	融点283.1℃	16
9.05	CH ₃	CH ₃	0.5H ₂ O/ 融点273.8℃	16
9.06	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	C ₆ H ₇ ...	融点235.7℃	16
9.07	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	C ₆ H ₇ ...	融点133.4℃	16
9.08	CH(CH ₃)CHOH(4-Br-C ₆ H ₄)	C ₆ H ₇ ...	融点234.2℃	21

化合物	R ¹	R	物理的データ	実施例番号
9.09	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	CH ₃	融点256.5℃	16
9.10	CH(CH ₃)CHOH(4-Br-C ₆ H ₄)	CH ₃	融点223.4℃	21
9.11	CH(CH ₃)CHOH(4-Br-C ₆ H ₄)	C ₆ H ₇ ...	融点181.2℃	21

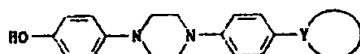
表 10



化合物	D ¹	R ²	物理的データ	実施例番号
10.06	-N-	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	融点190.3℃	16
10.07	-N-	CH ₂ CH(CH ₃)	融点208.8℃	16
10.08	-CH-	CH ₃	固体残渣	13
10.09	-CH-	C ₆ H ₅	融点258.4℃	13
10.10	-CH-	C ₆ H ₇ ...	結晶	13
10.11	-CH-	C ₆ H ₇ ...	結晶	13
10.12	-CH-	C ₆ H ₅ ...	結晶	13
10.13	-CH-	CH ₂ CH(CH ₃)	結晶	13

化合物	D ¹	R ²	物理的データ	実施例番号
10.01	-N-	CH ₃	融点257.1℃	16
10.02	-N-	C ₆ H ₅	融点215.8℃	15
10.03	-N-	C ₆ H ₇ ...	融点189.3℃	15
10.04	-N-	C ₆ H ₇ ...	融点207.3℃	16
10.05	-N-	C ₆ H ₅ ...	融点202.3℃	16

表11



化合物		物理的 データ	実施例 番号
11.01	1H-ピラゾール-1-イル	固体残渣	13
11.02	1H-イミダゾール-1-イル	融点260℃	14
11.03	2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル	融点260℃	13
11.04	2-(メチルチオ)-1H-イミダゾール-1-イル	融点288.4℃	13
11.05	3-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル	結晶	14
11.06	3-メチル-5-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル	結晶	14
11.07	3-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル	融点300℃	13

taglandin Thromb. Leuk. Res., 11, 141-145に記載の如くして生長させた。それらを洗浄しそして1 mM EDTAおよび0.1%のゼラチンを含有している50 mM燐酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)中に 5×10^6 個の細胞/mlの割合で懸濁させた。細胞を次に酸化により均一化し、超音波処理物を10,000×gにおいて80分間遠心した。部分標本が採取されそして-70℃において貯蔵された上澄み液を5-リボキシゲナーゼ活性源として使用した。

酵素活性を37℃において50 mMの燐酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)、2 mMのATP、2 mMのCaCl₂、2 mMのグルタチオン、試験化合物(10^{-5} ~ 10^{-8} M)および酵素(80 mgの蛋白質)を含有している反応混合物(0.4 mlの全容量)中で評価した。5分間の予備培養時間後に、0.1 mCiの¹⁴C-アラキドン酸の添加により反応を開始させ、そして15分後に0.3 mlのエチルエーテル：メタノール：0.2 Mクエン酸の(30：4：1)水溶液の補充により

化合物		物理的 データ	実施例 番号
11.08	1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル	融点276.6℃	14
11.09	3-(メチルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル	融点225.5℃	14
11.10	5-メチル-3-(メチルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル	融点255.8℃	14
11.11	5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル	融点281.1℃	13
11.12	5-エチル-3-(メチルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール-4-イル	融点232.6℃	13
11.13	5-プロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル	融点225.6℃	13

C. 薬学的実施例

式(1)の化合物類の有用なリボキシゲナーゼ抑制性は下記の試験工程で明白に示されている。

実施例 2.2 : 鼠の好塩基性白血病細胞上澄み液中のアラキドン酸並びにリボキシゲナーゼ抑制

鼠の好塩基性白血病(RBL)細胞を Adv. Pro

終らせた。振盪しそして遠心(3000×g、5分間)した後に、有機層(N 150 ml)を除き、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして残渣を20 mlのエタノール中に溶解させた。部分標本(20-30,000 cpm)を0.25 mmのシリカコーティングプラスチック TLCシート(メルク)上に滴下し、そしてクロロホルム：メタノール：水：酢酸(90：9：0.05：1)を用いて展開させた。放射活性点の場所を自動放射計により探し、切断し、そしてそれらの放射活性を液体シンチレーションカウンターにより測定した。アラキドン酸並びにリボキシゲナーゼ生成物である5-HPETEおよびLTB₄に相当する点に存在しているカウント数を合計し、そしてリボキシゲナーゼ生成物生成百分率を計算した。抑制を研究するために、非抑制対照物と比較した場合の試験化合物の存在下でのリボキシゲナーゼ生成物生成の抑制百分率を測定することにより濃度対応曲線およびIC₅₀-値を得た。表12の第1項には、2.5 mMの式(1)の化合物の存在下におけ

る5-リボキシゲナーゼ生成物(5-H P E T E およびL T B₄)生成の抑制百分率が示されている。

実施例2.3: ハツカネズミの耳におけるデキストラン-誘発性浮腫の生成抑制

デキストランT500[®](ファーマシア)およびボンタミン空色染料をハツカネズミに静脈注射して、耳の強い青色化により特徴づけられている血管透過性の増加および浮腫の生成をもたらした。溢血した染料量の測定が、試験化合物の5-リボキシゲナーゼ抑制活性の定量的な測定値を与えるものと考えられる(Drug. Dev. Res., 8, 213-218, 1988)。体重が24-26gの断食させていない雄のスイスハツカネズミを実験で使用し、実験は22±1℃の周囲温度において13.00pm~17.00pmの間で実施された。ハツカネズミを150ml容量のポリエチレングリコール(PEG 200)またはヒドロキシプロピルシクロデキストリン中に溶解されている式(1)の試験化合物を用いて経口的に処置した。対照実

験では、ハツカネズミに同量の溶液だけを投与した。処置から1時間後に、60mg/mlのデキストランT500[®]および13mg/mlのボンタミン空色染料を含有している等張性食塩水溶液を10gの体重当たり0.1mlの量で静脈注射した。1時間45分後に、動物にエーテル麻酔をかけ、そしてそれらの耳を切断した。溢血染料の抽出および定量化はDrug. Dev. Res., 8, 213-218, 1988に記されている如くして行われた。式(1)の化合物を10mg/kgの体重の投与量で投与することによる耳の青色化抑制百分率を計算した値を表12の第2項に示す。

表12

化合物番号	A	B
1.16	94	-
2.01	90	71
3.14	-	74
4.02	84	-
4.13	95	-
5.03	79	72
5.08	45	76
5.10	69	75
5.12	81	88
5.13	71	15
6.08	75	89
6.09	84	-
6.10	90	53
7.06	97	-
7.11	81	81
7.14	66	70
7.15	51	97

化合物番号	A	B
7.16	94	91
7.18	67	87
7.21	97	-
7.22	100	94
7.23	91	94
7.33	80	87
7.34	87	66
7.35	100	79
7.36	100	93
7.37	100	73
7.38	100	88
7.41	-	82
7.50	52	88
7.51	93	83
7.54	79	76
7.57	90	82
7.68	-	81
7.69	-	85

化合 番号	A	B
7.70	-	85
8.05	90	-
9.03	58	94
9.05	-	83
9.07	-	83
10.05	80	-

A 項：RBL細胞上遊み液中の5-リボキシングナーゼ抑制、2.5 mMにおける%抑制率

B 項：ハツカネズミの耳のデキストラン-誘発性の腎色化の抑制、10 mg/kgの体重における%抑制率

- : 試験しなかったことを示す。

D) 組成物例

下記の調合物は、動物および人間の患者に全身系投与するのに適している本発明に従う投与単位形の代表的な薬学的組成物を例示するものである。これらの実施例中で使用されている「活性成分」

トルのこの溶液中に、最初に10部の2,3-ジヒドロキシブタンジオン酸およびその後20部の活性成分を溶解させた。後者の溶液を前者の溶液の残りの部分と一緒にし、そしてこれに12リットルの1,2,3-プロパントリオールおよび3リットルのソルビトール70%溶液を加えた。40部のナトリウムサッカリンを0.5リットルの水中に溶解させ、そして2mlのキイチゴおよび2mlのマルグスリエッセンスを加えた。後者の溶液を前者と一緒にし、20リットルの容量にするのに十分な水を加えて、茶匙一杯分(5ml)当たり5mgの活性成分を含有している経口の溶液とした。生成した溶液を適当な容器中に充填させた。

実施例26: カプセル

20部の活性成分、8部のラウリル硫酸ナトリウム、56部の澱粉、56部の乳糖、0.8部のコロイド状二酸化ケイ素、および1.2部のステアリン酸マグネシウムを一緒に徹しく攪拌した。生成した混合物を次に1000個の適当な硬質ゼラチンカプセル中に充填し、それらはそれぞれ

とは、式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な賦付加塩に関連するものである。

実施例24: 経口の球薬

500部の活性成分を0.5リットルの2-ヒドロキシプロパノン酸および1.5リットルのポリエチレングリコール中に60~80℃において溶解させた。30~40℃に冷却した後、35リットルのポリエチレングリコールを加え、そして混合物をよく攪拌した。次に2.5リットルの精製水中に1750部のナトリウムサッカリンを含んでいる溶液を加え、そして攪拌しながら2.5リットルのココア香料および50リットルの容量にするのに十分な量のポリエチレングリコールを加えて、10mg/mlの活性成分を含んでいる経口の球薬溶液とした。生成した溶液を適当な容器中に充填した。

実施例25: 経口の溶液

9部の4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよび1部の4-ヒドロキシ安息香酸プロピルを4リットルの沸騰している精製水中に溶解させた。3リッ

20mgの活性成分を含有していた。

実施例27: フィルムコーティング剤

錠剤芯の製造

100部の活性成分、570部の乳糖および200部の澱粉の混合物をよく混合し、そしてその後約200mlの水中に5部のドデシル硫酸ナトリウムおよび10部のポリビニルピロリドン(コリドン-K 90®)を含んでいる溶液で覆らせた。湿っている粉末混合物をふるいにかけ、乾燥し、そして再びふるいにかけた。次に100部の微結晶性セルロース(アヴィセル®)および15部の水素化された植物油(ステロテックス®)を加えた。全体をよく混合しそして錠剤状に圧縮して、10,000個の錠剤を与え、それらはそれぞれ10mgの活性成分を含有していた。

コーティング

10部のメチルセルロース(メトセル 80-H G®)の75mlの酸性エタノール中溶液に、5部のエチルセルロース(エトセル 22 cps®)の150mlのジクロロメタン中溶液を加えた。次

に、75 ml のジクロロメタンおよび2.5 ml の1, 2, 3-プロパントリオールを加えた。10部のポリエチレングリコールを融解させ、そして75 ml のジクロロメタン中に溶解させた。後者の溶液を前者に加え、そして次に2.5部のオクタデカノン酸マグネシウム、5部のポリビニルピロリドンおよび30 ml の換色懸濁液（オバスプレー K-1-2109®）を加え、そして全体を均質化した。コーティング装置中で錠剤芯をこのようにして得られた混合物でコーティングした。

1.8部の4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよび0.2部の4-ヒドロキシ安息香酸プロピルを約0.5リットルの沸騰している注射用の水の中に溶解させた。約50℃に冷却した後に、攪拌しながら4部の乳糖、0.05部のプロピレングリコールおよび4部の活性成分を加えた。溶液を真空に冷却し、そして1リットルにするのに充分な量の注射用の水を補充して、4 mg/ml の活性成分を含んでいる溶液とした。この溶液を濾過により殺菌し（米国特許明細書X VII、811頁）、そ

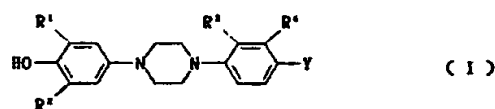
して殺菌容器中に充填した。

実施例29：坐薬

3部の活性成分を3部の2,3-ジヒドロキシブタンジオン酸の25 ml のポリエチレングリコール400中溶液の中に溶解させた。12部の表面活性剤（スパン®）および300部にするのに充分な量のトリグリセリド（ワイテプソル 555®）と一緒に融解させた。後者の混合物を前者の溶液とよく混合した。このようにして得られた混合物を37-38℃の温度において型の中に注いで、それぞれ30 mg/ml の活性成分を含有している100個の坐薬を製造した。

本発明の主なる特徴および態様は以下のとおりである。

1. 薬学的に許容可能な担体、および、活性成分としての有効量の式



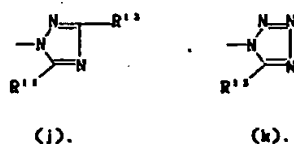
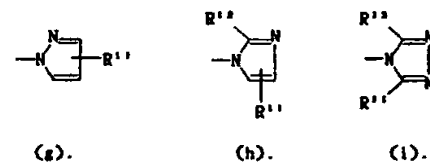
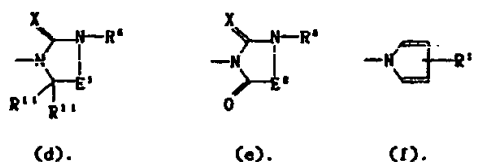
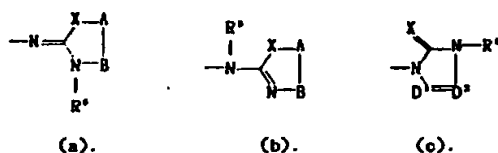
【式中、

R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素、

C₁₋₆アルキルまたはハロであり、

R³およびR⁴はそれぞれ独立して、水素、ハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、

Yは水素、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₆アルキル)アミノスルホニル、または式



の複素環式基であり、

Xは酸素または硫黄であり、

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキニル、アリール、(アリール)C₁₋₆アルキル、

C_{1-6} 、シクロアルキル、(C_{1-6} 、シクロアルキル) C_{1-6} 、アルキル、 C_{1-6} 、アルキルオキシ C_{1-6} 、アルキル、モノー、ジーもしくはトリハロ C_{1-6} 、アルキルであり、ここで該 C_{1-6} 、アルキル、 C_{1-6} 、シクロアルキル、(C_{1-6} 、シクロアルキル) C_{1-6} 、アルキル、および(アリアル) C_{1-6} 、アルキルは任意に C_{1-6} 、アルキルまたは C_{1-6} 、シクロアルキル部分の炭素原子上でオキシまたはヒドロキシで置換されていてもよく、但し条件として、該炭素原子は該 R^* または R^* 基を有する窒素原子と隣接しておらず、さらに R^* は水素であることもでき、 A は $-C(R^*)(R^*)-$ でありそして B は $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ であるか、或いは A および B が一緒になって式 $-CH=CH-(1)$ または $-CH=N-(m)$ の2個の基を形成し、ここで該基の炭素原子は X と結合しており、 R^* および R^* は互いに独立して水素または C_{1-6} 、アルキルであり、さらに R^* は C_{1-6} 、ア

R^{**} が一緒になって任意に1もしくは2個の C_{1-6} 、アルキル基で置換されていてもよい2個の C_{1-6} 、アルカンジイル基を形成することでもでき、或いは R^* および R^* が一緒になって任意に1もしくは2個の C_{1-6} 、アルキル基で置換されていてもよい2個の C_{1-6} 、アルカンジイル基を形成することでもでき、そして2個の基である D^* 、 D^* および E^* のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子は C_{1-6} 、アルキルにより置換されていてもよく、各 R^{**} は独立して、水素または C_{1-6} 、アルキルであり、

R^{**} は水素、 C_{1-6} 、アルキルまたは C_{1-6} 、アルキルチオであり、

R^{**} は水素または C_{1-6} 、アルキルチオであり、そして

アリアルは、任意にハロ、 C_{1-6} 、アルキル、 C_{1-6} 、アルキルオキシ、ヒドロキシ、またはモノー、ジーもしくはトリハロ C_{1-6} 、アルキルから独立して選択された1~3個の基で置

ルキルオキシであることもでき、そして2個の基である $-B-$ 、 $-CH=CH-(1)$ および $-CH=N-(m)$ のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子は C_{1-6} 、アルキルまたはアリアルにより置換されていてもよく、そして2個の基 $-B-$ においては2個の対になっている水素原子は任意に1もしくは2個の C_{1-6} 、アルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} 、アルカンジイルにより置換されていてもよく、

D^* は $-N-$ または $-CH-$ であり、そして D^* は $-N-$ 、 $-CH-$ または

$-CH-C(=O)-$ であり、

E^* は $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-C(=O)-$ であり、

E^* は $-C(R^*)(R^{**})-$ または

$-NR^{**}-C(=O)-$ であり、ここで該基のカルボニルは NR^* と結合しており、

R^* および R^{**} はそれぞれ独立して水素または C_{1-6} 、アルキルであるか、或いは R^* および

置換されていてもよいフェニルである]

を有する化学化合物、その薬学的に許容可能な酸付加塩またはその立体化学的異性体形からなる、5-リボキシゲナーゼ抑制性組成物。

2. Y が式(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の基であり、そして R^* または R^* が任意に C_{1-6} 、アルキルもしくは C_{1-6} 、シクロアルキル部分上でオキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} 、アルキル、 C_{1-6} 、シクロアルキル、(アリアル) C_{1-6} 、アルキルであるか、或いは R^* または R^* が C_{1-6} 、アルキルオキシ C_{1-6} 、アルキル、モノー、ジーもしくはトリハロ C_{1-6} 、アルキルである、上記1に記載の組成物。

3. Y が式(a)の基であり、 R^* が C_{1-6} 、アルキルであり、そして $A-B$ が $CH=CH$ 、 $(CH_2)_2$ 、または $C(CH_2)_2-CH_2$ であり、

Y が式(b)の基であり、 R^* が C_{1-6} 、アルキルであり、そして $A-B$ が CH_2-CH_2 であり、ここで1もしくは2個の水素原子は C_{1-6} 、アルキルにより置換されていてもよく、または2個の対になっ

ている水素原子はC₁₋₆-アルカンジイルにより置換されていてもよく、

Yが式(c)の基であり、XがOであり、R⁶がC₁₋₆-アルキル、(アリール)C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、モノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆-アルキルであり、該C₁₋₆-アルキル、(アリール)C₁₋₆-アルキルおよびC₃₋₆-シクロアルキルは任意にC₁₋₆-アルキルまたはC₃₋₆-シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、そしてD¹=D²がCH=Nであり、ここで水素はC₁₋₆-アルキルにより置換されていてもよく、

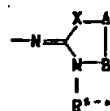
Yが式(d)の基であり、XがOであり、R⁶がC₁₋₆-アルキルまたは(アリール)C₁₋₆-C₃₋₆-アルキルであり、これら両者は任意にC₁₋₆-アルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、そして

Yが式(e)の基であり、そしてR⁶がC₁₋₆-アルキルまたは(アリール)C₁₋₆-C₃₋₆-アルキルであり、これら両者は任意にC₁₋₆-アルキル部分上でオキ

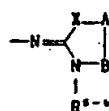
ソまたはヒドロキシで置換されていてもよい。ソまたはヒドロキシで置換されていてもよい。上記2に記載の組成物。
4. 化学化合物が2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-プロモフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-プロモフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-

【式中、

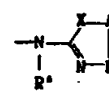
YおよびR¹~R⁵は上記1で定義されている如くであり、そしてここでR¹またはR²の少なくとも1個はC₁₋₆-アルキルまたはハロであり、および/またはR³またはR⁴の少なくとも1個はハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、および/またはYはモノ-もしくはジ(C₁₋₆-アルキル)アミノ、(C₁₋₆-アルキル)カルボニルアミノ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルキルカルボニル、ハロ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆-アルキル)アミノスルホニル、または式



(a-1).



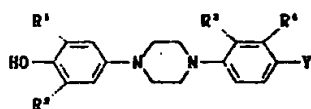
(a-2).



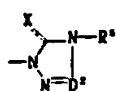
(b).

5. 活性成分を組体と密に混合することにより特徴づけられている、上記1に記載の薬学的組成物の製造方法。

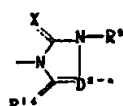
6. 式



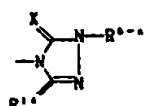
(I-a)



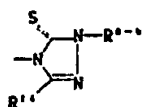
(c-1).



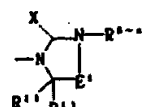
(c-2).



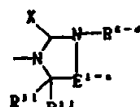
(c-3).



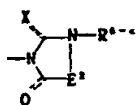
(c-4).



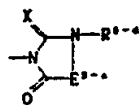
(d-1).



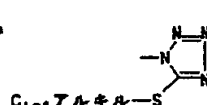
(d-2).



(e-1).



(e-2).



(k-1).

の基であり、ここでX、R²、R³、A、B、D²、E¹、E²、R¹¹およびアリールは式(I)のところで定義されている如くであり、そして

R²⁻⁴はモノー、ジーもしくはトリハロC₁₋₆

より置換されていてもよく、

R¹¹は水素またはC₁₋₆アルキルであり、

R²⁻⁴はC₁₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキニル、アリール、C₁₋₆シクロアルキル、(C₁₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、モノー、ジーもしくはトリハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆シクロアルキルまたは(C₁₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキルであり、最後の二つはC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されており、

R²⁻⁴はC₁₋₆アルキル、(アリール)C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆シクロアルキル部分上でオキソもしくはヒドロキシで置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₆シクロアルキル、(C₁₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキルおよび(アリール)C₁₋₆アルキルであり、

R²⁻⁴はモノー、ジーもしくはトリハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆シクロアルキルまたは(C₁₋₆シ

クロアルキル)C₁₋₆アルキルまたは(C₁₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキルであり、後の二つは任意にC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、

R²⁻⁴はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆シクロアルキルまたは(C₁₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキルもしくは(アリール)C₁₋₆アルキルであり、全てはC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されており、

B¹は-CH₂-CH₂-であり、ここで1もしくは2個の水素原子はC₁₋₆アルキルもしくはアリールにより置換されていてもよく、または2個の対になっている水素原子は任意に1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルカンジイル基により置換されていてもよく、

D²⁻⁴は-CH-または-CH-C(=O)-であり、ここで水素原子はC₁₋₆アルキルに

クロアルキル)C₁₋₆であり、後者の二つは任意にC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、或いはC²⁻⁴およびR²は一緒になって任意に1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい2個のC₁₋₆アルカンジイル基を形成することでもよく、

E¹⁻²は-CH₂-CH₂-であり、ここで1もしくは2個の水素原子はC₁₋₆アルキルにより置換されていてもよく、

R²⁻⁴は水素、C₁₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキニル、アリール、C₁₋₆シクロアルキル、(C₁₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、または任意にC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₁₋₆シクロアルキル、(C₁₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキルもしくは(アリール)C₁₋₆アルキ

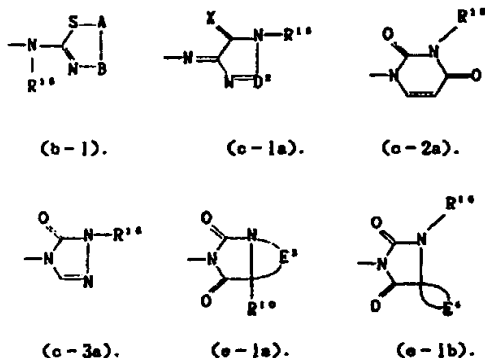
ルであり、そして

$E^{1'}$ は $-NR^{1'}-C(=O)-$ である]

を有する化学化合物、その異学的に許容可能な
置換加塩、またはその立体化学的異性体形。

7. R^1 または R^2 の少なくとも1個が C_{1-6} アルキルまたはハロであるか、或いは
 R^3 または R^4 の少なくとも1個がハロ、アミノ、
ニトロまたはトリフルオロメチルであるか、或いは

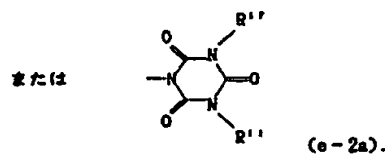
Yが式



たは(c-2a)の基である、上記7に記載の化学
化合物。

9. 2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-
ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-
ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-
(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリア
ゾール-3-オン, 2-[2-(4-ブromo
フェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2,
4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキ
シ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジ
ニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-
トリアゾール-3-オンおよび2-[2-(4-
ブromoフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチ
ルエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-
(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-
1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-3
H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから選択
される化学化合物。

10. a)式



の基であり、ここでA、B、 D^1 、 $R^{1'}$ および
 $R^{1'}$ は上記で定義されている如くであり、そして
 $R^{1'}$ は C_{1-6} アルキルであり、

$R^{1'}$ はモノ-、ジ-もしくはトリハロ C_{1-6} アル
キル、 C_{1-6} シクロアルキル、または任意にオキ
ソで置換されていてもよい C_{1-6} シクロアルキルで
あり、

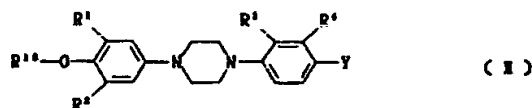
E^2 が C_{1-6} アルカンジイルであり、

E^4 が C_{1-6} アルカンジイルであり、

$R^{1'}$ が C_{1-6} アルキル部分上でオキソまたはヒド
ロキシで置換された(アリール) C_{1-6} アルキル
である、

上記6に記載の化学化合物。

8. R^1 または R^2 の少なくとも1個がメチルで
あるか、或いはYが式(c-3a)、(c-1a)ま



[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびYは式(I-a)
のところで定義されている如くであり、そし
て $R^{1'}$ は C_{1-6} アルキルである]

のアルコキシ誘導体を酸性媒体中でまたは強親核
性物質を用いて脱アルキル化するか、或いは

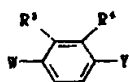
b)式



[式中、

R^1 および R^2 は式(I-a)のところで定義
されている如くである]

のビペラジンを式



(IV)

〔式中、

R¹、R²およびYは式(I-a)のところで
定義されている如くであり、そして

Wは遊離基である〕

の置換されたベンゼンを用いて、高温において初
級中でそして塩基の存在下で攪拌することにより、
N-アリアル化し、そして
希望により、式(I-a)の化合物を公知の官能
基転換方法に従いそれぞれ他のものに転化させ、
そして
さらに希望により、式(I-a)の化合物を酸を
用いる処理により治療的に活性のある非毒性の酸
付加塩形に転化させるか、または逆に酸塩を遊離
塩基に転化させ、および/または、その立体化
学的異性体形を製造する

ことにより特徴づけられている、上記6~8のい
ずれかに記載の式(I-a)の化学化合物の製造
方法。

11. 5-リボキシゲナーゼ抑制有効量の上記
1~4のいずれかに記載の式(I)の化合物を投
与することにより、ロイコトリエン介在性疾病お
よび障害に罹っている腫血動物を治療する方法。

12. 薬物として使用するための、上記1~4
のいずれかに記載の式(I)の化学化合物。

13. 5-リボキシゲナーゼ抑制剤として使用
するための、上記12に記載の化合物。

特許出願人

ジャンセン・ファーマシューチカ・
ナムローゼ・フェンノートシャップ

代理人

弁理士 小田島 平 吉



第1頁の続き

©Int. Cl.²

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 31/495

ABE
ABF
AED
ACD
ACX
ACF

C 07 D

31/505
31/53
31/54

101

6529-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
6529-4C

Z

7624-4C
7624-4C
7822-4C
7822-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7431-4C
7431-4C
7431-4C

A

6742-4C

231/12
233/30
233/36
233/61
233/70
233/72
233/84
233/86
233/96
235/02
239/54
249/08
249/12
253/06
257/04
263/28
263/48
265/08
265/10
271/10
277/18
277/40
279/06
285/135
295/08

⑥Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号
295/10	A	6742-4C
295/12	A	6742-4C
295/14	A	6742-4C
471/04	108 X	8829-4C
C 12 N 9/99		7823-4B

⑦発明者	ヤン・ヘーレス	ベルギー国ビー-2350-ボセラル・レームスクイレン 18
⑧発明者	レオ・ヤコブス・ヨゼ フ・バックス	ベルギー国ビー-2370-アレンドンク・プレクストラート 92